

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und
Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich

**Latente Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels
bei Blutsverwandten von Diabetikern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Franz Kahlert
aus Breslau

Mainz 1965

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und
Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich

Latente Störungen des Kohlenhydratstoff-
wechsels bei Blutsverwandten von Diabetikern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Franz Kahlert
aus Breslau

Mainz 1965

Dekan: Professor Dr. G. Korting
Referent: Professor Dr. B. Knick
Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich



Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0048

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
A. Zur Genetik des Diabetes mellitus	3
a) Ergebnisse der Familienforschung für die Diabetologie	3
b) Zwillingsbeobachtungen	5
c) Vergleich der Erkrankungshäufigkeit von Eltern und Kindern untersuchter Diabetiker mit der der Geschwister	7
d) Bedeutung des konjugalen Diabetes für die Klärung des Erbgangs	10
e) Ergebnisse der Tierforschung und der experimentellen Diabetesformen zur Klärung der Erbbedingtheit des Diabetes mellitus	12
B. Die Stadien des Diabetes mellitus	13
a) Manifester Diabetes	13
b) Prädiabetes	15
c) Latenter Diabetes	17
II. Hauptteil	20
Eigene Untersuchungen: Vergleich der Häufigkeit einer latenten Kohlenhydratstoffwechselstörung bei klinisch gesund erscheinenden Blutsverwandten von Zuckerkranken mit der bei erblich unbelasteten Stoffwechselgesunden	
A. Klinisch-experimentelle Methoden	20
a) Beschreibung des intravenösen Tolbutamidtests	20
1. Wirkungsweise von Tolbutamid bei parenteraler Applikation	20
2. Praktische Durchführung des intravenösen Tolbutamidtests	23
3. Methodik der Auswertungsverfahren des intravenösen Tolbutamidtests	23
b) Die Glucoseoxydase-Peroxydase-Reaktion zur enzymatischen Bestimmung der "wahren Glucose"	27
c) Statistische Auswertungsmethoden	30

B. Ergebnisse der durchgeführten intravenösen Tolbutamidtest-Untersuchungen bei blutsverwandten Familienangehörigen von Diabetikern	36
a) Beschreibung der Untersuchungskollektive des zum Testverfahren herangezogenen Krankengutes	36
b) Vergleich des Ausfalls des Tolbutamidtests bei blutsverwandten Familienangehörigen von Diabetikern mit dem Ausfall bei erblich unbelasteten Kontrollpersonen	41
c) Beeinflussung der erhaltenen Untersuchungsergebnisse durch Geschlechts- und Altersfaktoren sowie Verwandtschaftsgrad und Diabetestyp des Bezugsfalls	45
1. Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung der von uns untersuchten Kollektive	45
2. Berücksichtigung der Altersverteilung der untersuchten Blutsverwandten von Zuckerkranken	47
3. Die Rolle des Verwandtschaftsgrades des untersuchten Angehörigen zu dem Diabetiker in der Familie	49
4. Bezug auf den Diabetesmanifestationstyp in der Familie	53
III. Diskussion der Untersuchungsergebnisse	56
IV. Zusammenfassung	61
V. Literaturverzeichnis	62
VI. Tabellen	76
VII. Anhang	85
A. Übersicht über das untersuchte Kollektiv von blutsverwandten Familienangehörigen von Zuckerkranken, Blutzuckerwerte und Auswertung der Tolbutamidtest-Kurven	85
B. Übersicht über das Vergleichskollektiv, Blutzuckerwerte und Auswertung der Tolbutamidtest-Kurven	89

I. Einleitung

A. ZUR GENETIK DES DIABETES MELLITUS

a) Ergebnisse

der Familienforschung für die Diabetologie

Der manifeste Diabetes mellitus ist eine genetisch determinierte Krankheit, für die Hyperglykämie und Glucosurie charakteristisch sind. Das patho-physiologisch verantwortliche Moment bei dieser Stoffwechselkrankheit ist eine unzureichende Bildung oder verminderte Wirksamkeit von Insulin, dem Inkret der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse (66).

In verhältnismäßig seltenen Fällen kann der Diabetes mellitus auch ohne nachweisbares Vorliegen einer Erbanlage auftreten. Es handelt sich um die Fälle, in denen der Diabetes analog den Hundeversuchen von v. MEHRING und MINKOWSKI (102) im Gefolge einer Pankreatektomie oder einer totalen Zerstörung des Pankreas, zum Beispiel durch eine nekrotisierende Pankreatitis (39, 115) oder durch Pankreasscirrhose bei Hämochromatose manifest wird. Auch die im Gefolge einer Akromegalie bei tumorbedingter Überfunktion des Hypophysenvorderlappens oder eines Cushing-Syndroms bei exogenem oder endogenem Hypercortizismus zur Beobachtung kommenden Diabetesformen können selbst bei erbgesundem Pankreas zur Ausprägung kommen. Diesen Fällen von sekundärem Diabetes (70) steht jedoch eine bei weitem größere Anzahl von genuinem Diabetes gegenüber, der auf Grund einer Erbanlage entsteht (Tab. 1).

Familiär gehäuftes Vorkommen der Zuckerkrankheit ist offenbar schon von jeher aufgefallen. Doch hat erst der französische Arzt Rondolet im 16. Jahrhundert daraus auf eine Erbllichkeit dieser Stoffwechselkrankheit geschlossen (94). Seitdem sind viele Untersuchungen über das familiäre

Auftreten des Diabetes mellitus vorgenommen und veröffentlicht worden. Die Ergebnisse schwanken zwischen 9,4 % (92) und 47 % (135) (Siehe Tabelle 2). Diese Unterschiede sind wahrscheinlich häufig auf unzulängliche Familienanamnesen zurückzuführen. In der Umberschen Klinik wurde 1926 die erbliche Belastung bei 1891 Diabetikern mit der von 1000 Nichtdiabetikern verglichen, und man fand 7-mal häufiger eine erbliche Belastung bei Diabetikern (32, 138). HANHART (49) verglich die Sippen von 304 diabetischen Probanden mit denen von 110 nicht-diabetischen, bei denen er 5-mal weniger Diabetiker fand.

Obwohl die Ergebnisse der Familienforschung eindeutig für die Erbllichkeit des Diabetes mellitus sprechen, kann dennoch die Frage der Ätiologie der Krankheit bei dem bei allen Autoren größeren prozentualen Anteil von nichtbelasteten Kranken nur durch Hypothesen geklärt werden. VEIL (163), der bei den von ihm untersuchten Diabetikern in 19 % aller Fälle eine erbliche Belastung gefunden hat, schließt für die restlichen 81 % auf eine Genese durch Herdinfekte. PAVEL (115) nimmt an, daß der größte Teil der Diabetes-Fälle ohne nachweisbare Heredofamiliarität erworbenen Ursprungs ist, wobei er Pankreasläsionen im Rahmen von Infektionskrankheiten, besonders der Mumpspankreatitis, eine hervorragende Bedeutung beimißt. GÜNTHER (39) hält zwar diese Infekte für exogene Faktoren zur Förderung der Manifestation des Diabetes, unterstellt jedoch, daß die am häufigsten vorkommenden nicht nekrotisierenden Pankreatitiden fast immer noch eine ausreichende Anzahl funktionstüchtiger Inselzellen hinterlassen. Nach GÜNTHER (39), HANHART (47) und SECKEL (138) wird das Fehlen einer erblichen Belastung lediglich vorgetäuscht, da die Manifestation der Zuckerkrankheit nicht allein von dem Vorhandensein der Erbanlage, sondern auch von einer Vielzahl endogener Faktoren, z.B. von Phasen endokriner Labilität, wie Pubertät, Klimakterium, Gestationsbelastung, sowie von exogenen Faktoren wie Infektionskrankheiten, psychischen und körperlichen Traumen, Oberbaucherkrankungen u.a. abhängt. Ernährungsfaktoren wird ein in hohem Maße diabetogener Einfluß zugesprochen (66, 73).

b) Zwillingsbeobachtungen

Außer den Ergebnissen der Familienforschung sind die Beobachtungen an eineiigen und zweieiigen Zwillingen zur Klärung der Erbllichkeit des Diabetes herangezogen worden. Eineiige Zwillinge entstehen aus einem einzigen befruchteten Ei durch nachträgliche Teilung. So entstehen aus einem Individuum zwei genetisch gleichartige Individuen. Zweieiige Zwillinge unterscheiden sich von gewöhnlichen Geschwistern nur durch die zeitlich gemeinsame intrauterine Fetalperiode. Bei beiden Arten von Zwillingspaaren wachsen die Partner gewöhnlich unter gleichen oder zum mindesten sehr ähnlichen Umweltsbedingungen auf. Unterschiede, die sich bei zweieiigen Zwillingen zeigen, nicht dagegen bei eineiigen, können deshalb auf Unterschiede in den Erbanlagen zurückgeführt werden. Unterschiede, die in gleicher Weise bei den eineiigen wie bei den zweieiigen Zwillingen vorhanden sind, müssen auf Umwelteinflüsse bezogen werden (93).

Von den von THEN BERGH et al. (8,17, 25, 34, 39, 46, 51, 85, 90, 91, 113, 148, 151, 169) beobachteten 94 eineiigen Zwillingspaaren waren 47-mal beide Partner an manifestem Diabetes mellitus erkrankt, also absolut konkordant in bezug auf diese Stoffwechselstörung. Von den übrigen 47 Zwillingspaaren war nur ein Partner erkrankt. Ein Teil der Autoren (8,90,91,156,159) führte bei den von ihnen beschriebenen 35 diskordanten Zwillingspaaren bei den klinisch gesund erscheinenden Partnern einen oralen Glucosetoleranz-Test durch, mit dem sie in 16 Fällen einen latenten Diabetes aufdeckten. Bei den von THEN BERGH et al. (39,90,91,113,148,156,169) beschriebenen 179 zweieiigen Zwillingen (Tabelle 4) zeigten 18 ein konkordantes Verhalten in bezug auf den Diabetes, während sich 149 diskordant verhielten. Von den 91 klinisch gesund erscheinenden Partnern, bei denen ein Glucosetoleranz-Test durchgeführt wurde, konnte in 12 Fällen ein latenter Diabetes

aufgedeckt werden. Von den beschriebenen eineiigen Zwillingspaaren verhalten sich also 50 % konkordant. Die Quote erhöht sich auf mehr als 66 % konkordante Fälle, wenn die teilweise konkordanten hinzugezogen werden. Bei den zweieiigen Zwillingspaaren litten nur ungefähr 10 % gleichzeitig an einem Diabetes mellitus. Zählt man auch hier die Fälle hinzu, in denen bei dem klinisch gesund erscheinenden Partner ein latenter Diabetes festgestellt werden konnte, so besteht bei 17 % der Fälle eine Konkordanz. Die Ergebnisse des Glucosetoleranz-Tests sind allerdings nur begrenzt zum Vergleich heranzuziehen, da nicht alle Autoren Glucosebelastungen durchgeführt haben und außerdem Unterschiede in der Belastungsmethode bestanden. Keiner der Autoren hat exakte Angaben über den von ihm verwandten Stoffwechselbelastungstest mitgeteilt. Beschränkt man sich beim Vergleich auf die Fälle, in denen beide Partner manifest erkrankt waren, so kommt man zu dem Ergebnis, daß eineiige Zwillinge 5-mal so oft konkordantes Verhalten in bezug auf Diabetes mellitus zeigen wie zweieiige. Dies gilt als einer der wichtigsten Beweise für die Erbbedingtheit des Diabetes (39). Trotzdem konnte die Zwillingforschung wegen der bei ungefähr 50 % aller eineiigen Zwillinge vorkommenden völligen oder partiellen Diskordanz nicht klären, ob die Zuckerkrankheit, abgesehen von der geringen Anzahl der "sekundären Diabetesfälle", immer auf einer Erbanlage beruht. Es ist zwar durchaus wahrscheinlich, daß der eine oder andere zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht zuckerkrankes Zwilling in späteren Jahren noch diabetisch werden kann; trotzdem muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß der Diabetes in anderen Fällen bei dem einen Zwilling zeitlebens nicht zutage tritt (39).

GÜNTHER (39) und HANHART (49,51) sehen in diesen diskordanten eineiigen Zwillingen einen Hinweis dafür, daß die Penetranz (nach TIMOFÉEFF-RESOWSKY (157) der Prozentsatz der phänotypischen Manifestation) der Diabetesanlage und die Expressivität (Grad der Merkmalsausprägung (93)) auch von anderen endogenen sowie von exogenen Faktoren mitbestimmt werden.

c) Vergleich der Erkrankungshäufigkeit
von Eltern und Kindern untersuchter Diabetiker mit
der der Geschwister

Obwohl der Diabetes mellitus schon seit langem als erbliche Stoffwechselerkrankung gilt und dies durch Familienforschung und Zwillingsbeobachtungen belegt wurde, ist die Art des Erbgangs bei der Diabetesgenese noch nicht geklärt. Unregelmäßig dominante (39,84,164,167), vorwiegend einfach rezessive (46,47,48,49,50,51,66,147) und intermediäre (37,38,53) Erbbedingtheit sind mit gleicher Entschiedenheit vertreten worden. Die Schwierigkeit bei der Klärung des Erbgangs des Diabetes mellitus besteht darin, daß diese Krankheit im Gegensatz zu den meisten erbbedingten Stoffwechselleiden keine angeborene Störung ist, sondern erst im Laufe des Lebens auftritt (93).

Beim dominanten Erbgang, welcher schon im heterozygoten Zustand phänotypisch in Erscheinung tritt, ist die Wirkung der Erbanlage bei Eltern und Geschwistern des Erkrankten gleich häufig. Bei rezessivem Erbgang, bei welchem das Gen erst im homozygoten Zustand zu einer erkennbaren Wirkung führt, ist die Anzahl gleichartig erkrankter Geschwister wesentlich größer als die der kranken Eltern und Kinder. So vergleicht GÜNTHER (39) in einer

neueren Untersuchung die Häufigkeit des Diabetes der Geschwister mit der der Eltern seiner Probanden, während HANHART (48,50) sie mit der Häufigkeit des Diabetes der Kinder der Untersuchten vergleicht. GÜNTHER (39) verwertet nicht die Anzahl der kranken Kinder wegen des zumeist späten Erkrankungsalters bei der Zuckerkrankheit, da er von dem Prozentsatz der tatsächlich erfolgten Erkrankungen ausgeht. HANHART (48,50) dagegen, der nach dem Vorbild von STEINER (148) die nach der von ASCHNER und ENGELMANN (2) angegebenen "korrigierten Erkrankungsziffern" vergleicht, will durch Vornahme dieser Alterskorrektur auch die vermutlich später noch erkrankenden Geschwister und Kinder seiner Probanden mit einbeziehen. GÜNTHER (39) findet in seinem Gesamtkrankengut von 10 000 Diabetikern in 9,9 % der Fälle eine erbliche Belastung von seiten eines Elternteils, während nur in 6,8 % der Fälle weitere Geschwister erkrankt waren. Obwohl er damit rechnet, daß noch weitere Geschwister mit zunehmendem Alter erkranken, glaubt er nicht, daß der Anteil der Diabetiker mit erkrankten Geschwistern den hohen Anteil der Patienten mit Diabetes in der unmittelbaren Aszendenz wesentlich übertreffen kann. Auf Grund dieser Ergebnisse schließt er auf einen dominanten Erbgang für den Diabetes mellitus. Da eine regelmäßig dominante Eigenschaft mindestens bei einem Elternteil eines Merkmalsträgers ebenfalls vorhanden sein muß, was beim Diabetes offensichtlich nicht der Fall ist, kann es sich nur um eine unregelmäßige Dominanz handeln, die in der menschlichen Erbpathologie weitaus häufiger vorkommen soll als die regelmäßige (157). Daß vielfach nur einzelne Mitglieder einer Familie an Diabetes erkranken, spricht dafür, daß bei der Diabetesanlage ein "schwaches Gen" (116) vorliegt. Mit der Annahme eines unregelmäßig dominanten Erbgangs eines schwachen Gens (164) würde

auch die häufige Diskordanz bei eineiigen Zwillingen erklärt werden können.

Während GÜNTHER (39) anhand seiner Ergebnisse auf einen unregelmäßig dominanten Erbgang schließt, kommt HANHART (48,50) auf Grund seines Untersuchungsgutes zu dem Schluß, daß es sich beim Diabetes um einen einfach rezessiven Erbgang handelt. Er berechnet nach der Methode von ASCHNER und ENGELMANN (2) für die 1623 Geschwister seiner diabetischen Probanden die korrigierte Erkrankungsziffer von 27,3 %. Dieser Wert ist um 7,5 % höher als der nach demselben Verfahren von STEINER (148) für 240 Diabetikergeschwister berechnete. HANHART (48,50) hält seinen Wert für richtiger, da sein Untersuchungsgut größer ist und da es sich bei ihm nur um Geschwisterschaften von diabetesfreien Eltern, also bei Annahme eines rezessiven Erbgangs um die Kinder aus Verbindungen von zwei gesunden Anlageträgern handelt. In der Ähnlichkeit seines Ergebnisses mit dem Mendelschen Viertel sieht HANHART (48,50) eine entscheidende Stütze für die Annahme einer einfach rezessiven Vererbung des Diabetes, da bei Rezessivität einer Anlage bekanntlich ein Viertel kranke Nachkommen zu erwarten ist, wenn beide Eltern heterozygote, d.h. klinisch gesunde Anlageträger sind. Die ebenfalls recht hohe Erkrankungsziffer der untersuchten 646 Kinder von Diabetikern, nämlich 22 %, die mit dem ebenfalls korrigierten Ergebnis von STEINER (148) übereinstimmt, erklärt HANHART (48,50) mit der bei der weiten allgemeinen Verbreitung der Diabetesanlage häufig zu erwartenden Pseudodominanz, d.h. es wird durch Heirat eines Diabetikers mit einem gesunden Anlageträger echte Dominanz vorgetäuscht. Nach Schätzungen von STEINBERG und WILDER (147) soll bei Voraussetzung einer einfach rezessiven Vererbung 20 - 25 % der Bevölkerung Nordamerikas eine diabetische Anlage in sich tragen.

Es ist fraglich, ob die von ASCHNER und ENGELMANN (2) angegebene Methode zur Berechnung der korrigierten Erkrankungsziffern die für den Diabetes eigentümliche Morbiditätsfrequenz in den verschiedenen Altersklassen berücksichtigt (39). Außerdem gibt STEINER (148), der wie HANHART (48,50) zum Vergleich die korrigierten Erkrankungsziffern heranzieht und deswegen Geschwister und Kinder vergleichen kann, ein häufigeres Auftreten des Diabetes bei den Kindern seiner Probanden an, so daß HANHART (48, 50) mit seiner Beobachtung allein steht.

d) Bedeutung des konjugalen Diabetes
für die Klärung des Erbgangs

Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Klärung des Erbgangs ist die Beobachtung, daß aus Ehen zwischen zwei Patienten mit demselben rezessiven Erbleiden nur kranke Kinder hervorgehen können, da beide Elternteile homozygot sind, also nur eine Sorte Allele liefern können. Im Gegensatz dazu ist bei Dominanz theoretisch die Erkrankung von 75 % der Kinder zu erwarten, da jeder Elternteil auch ein gesundes Allel besitzt, was in 25 % der Fälle zu dem homozygoten gesunden Zustand führt.

Den Erbgang des Diabetes mellitus hat man durch Untersuchungen an einer verhältnismäßig großen Anzahl von konjugalen Diabetesfällen zu klären versucht. So beschreiben GÜNTHER (39), PANNHORST (113) und STEINER (148) insgesamt 137 Ehen zwischen zwei Zuckerkranken, aus denen 394 Kinder hervorgegangen sind, von denen 84, also nur 21 %, an Diabetes litten. Um der Tatsache gerecht zu werden, daß der Diabetes hauptsächlich erst im höheren Lebensalter auftritt, haben GÜNTHER (39) und HANHART (49,51) auch die Anzahl der erkrankten Kinder über 40 Jahren geprüft.

Sie fanden zusammen 118 Ehen mit insgesamt 400 Kindern über 40 Jahren, von denen 113, also 28 % an Diabetes erkrankt waren. HANHART (49,51) hat für die von ihm beschriebenen 39 erkrankten von insgesamt 114 Kindern über 40, welche aus 35 amerikanischen Ehen mit Diabetes mellitus beider Partner stammten, die von ihm schon für den Vergleich von Geschwistern mit Kindern von Probanden herangezogenen "korrigierten Erkrankungsziffern" ausgerechnet, um die Altersverteilung des Diabetes zu erfassen. Er kommt so zu einer Behaftung von 94 % der Kinder und faßt dieses Resultat als weiteren Beweis für den einfach rezessiven Erbgang des Diabetes auf. Sieht man von dem sehr umstrittenen (39,53) korrigierten Wert von HANHART (49,51) ab, so ist festzustellen, daß der konjugale Diabetes nicht zur Klärung des Erbgangs beiträgt. Die verhältnismäßig kleinen tatsächlichen Erkrankungsziffern können natürlich genauso wie die häufige Diskordanz bei eineiigen Zwillingen damit erklärt werden, daß zur Manifestation des Diabetes mellitus nicht nur eine ererbte Anlage, sondern auch andere manifestationsfördernde Faktoren notwendig sind.

Obwohl die Mehrzahl der Autoren sich entweder für einen unregelmäßig dominanten oder einen einfach rezessiven Erbgang entschieden hat, ist auch eine intermediäre Dominanz angenommen worden (37,38,53), bei der der schwere Diabetes des Jugendalters den homozygoten Zustand und der leichtere Diabetes bei älteren Menschen die Heterozygotie darstellen soll.

e). Ergebnisse der Tierforschung
und der experimentellen Diabetesformen zur Klärung
der Erbbedingtheit des Diabetes mellitus

Neuere Untersuchungen an der in der Sandwüste Nordafrikas lebenden Sandratte (*Psammomys obesus*) lassen den Verdacht aufkommen, daß der Diabetes mellitus auch unabhängig von einer Erbanlage, lediglich auf Grund von Ernährungseinflüssen, auftreten kann. Die Sandratte ist auf Grund eines extrem hohen Konzentrationsvermögens ihrer Niere in der Lage, von Wüstenpflanzen zu leben, die Kochsalz in höherer Konzentration als Meerwasser enthalten. Bei Ernährung mit der üblichen Standardkost für Ratten entwickelten die Sandratten einen schweren Diabetes mellitus (45,87). Die Sektion ergab eine Degranulation und Vakuolisierung der B-Zellen des Pankreas und eine Glykogennephrose (45). Unter den wild lebenden Tieren war nachträglich kein Diabetes festzustellen, gefangene Tiere, die mit Gemüse allein ernährt wurden, blieben gesund (45, 87,134).

Analog zu dem Ergebnis dieses Experiments wird unter den Indern, die in die Städte Natal in Südafrika einwandern und dort einen wesentlich höheren Lebensstandard erlangen als in ihrer Heimat, eine epidemieartige Ausbreitung des Diabetes beobachtet (87). Es wird berichtet, daß 8,8 % der eingewanderten Inder über 30 Jahre einen Diabetes vom stabilen, nicht ketotischen Typ haben (19), während bis zu 40 % potentielle Diabetiker sind (87).

Diese Beobachtungen sind ein Beweis dafür, daß Luxurnahrung die Diabetesentwicklung begünstigt (66). Vor allem kommt neben dem Gesamtkaloriengehalt der Nahrung ihrem Fettanteil besondere Bedeutung bezüglich der

Diabetesprovokation zu. So ist Diabetes in Ländern, in denen eine fettarme Kost üblich ist, wie z.B. in Japan, ausgesprochen selten (66,73).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die genetische Determinanz des Diabetes mellitus auf Grund der Familienforschung und der Zwillingsbeobachtungen gesichert erscheint. Ungeklärt ist jedoch die Frage, ob für jeden Diabetes neben endogenen und exogenen manifestationsfördernden Faktoren eine ererbte Anlage verantwortlich ist. Über die Art des Erbgangs bestehen ebenfalls noch Uneinigkeiten (119).

B. DIE STADIEN DES DIABETES MELLITUS

a) Manifester Diabetes

Die oben beschriebenen Untersuchungen über den Erbmodus des Diabetes mellitus erfaßten den Anlageträger nur nach der Manifestation der Zuckerkrankheit, wenn man von der Einbeziehung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage bei den Zwillingsbeobachtungen mancher Autoren absieht.

Zu den ersten Symptomen dieses manifesten Stadiums gehört der starke Durst (Polydipsie). Es kommt zur Polyurie und oftmals zu quälenden Nykturien (12). Die Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels ist am sichersten an der pathologischen Hyperglykämie und der Glucosurie (12,101) zu erkennen. Außerdem werden bei schwerer Stoffwechseldekompensation Acetonkörper wie Aceton, Acetessigsäure und β -Hydroxybuttersäure vermehrt ausgeschieden, die Stickstoffausscheidung im Urin ist vermehrt, die Stickstoffbilanz ist negativ, die Alkalireserven sind vermindert und der Lipidgehalt des Blutes ist vermehrt. Häufig kommt es zur Fettinfiltration der Leber (95).

Klinisch lassen sich zwei Formen des manifesten Diabetes unterscheiden: Der jugendliche Diabetes (growth-onset diabetes) und der Altersdiabetes (maturity onset diabetes).

Für den Diabetestyp, der früher als "Insulinmangeldiabetes" charakterisiert wurde, ist kennzeichnend, daß er das jugendliche Alter bevorzugt. Der Patient ist vorwiegend von leptosom-asthenischem Habitus, er neigt zu Magerkeit, Hypotension und zu vegetativer Labilität. Der Blutzucker ist sehr unbeständig. Es besteht Azidosebereitschaft wie auch Neigung zum hypoglykämischen Schock. Die Nierenschwelle für Glucose ist normal oder herabgesetzt. Pathogenetisch beruht diese Form auf dem völligen Fehlen der insulinproduzierenden B-Zellen bei Überwiegen der A-Zellen des Inselapparates. Die endogene Insulinsekretion ist weitgehend erloschen, während Glukagon weiter produziert wird. Therapeutisch spricht diese Diabetesform sehr gut auf Insulin an, während die oralen Antidiabetika wirkungslos oder nur in der initialen Manifestationsphase effektiv sind (13,97).

Der Altersdiabetiker ist meist von sthenisch-pyknischem Habitus, neigt zu Fettsucht, zur Hypertonie und zur Arteriosklerose. Der Blutzucker bleibt verhältnismäßig stabil, deswegen besteht relativ wenig Neigung zu hyper- oder hypoglykämischen Reaktionen. Die Nierenschwelle für Glucose ist häufig erhöht. Bei dieser Diabetesform sind die B-Zellen des Inselapparates zwar erhalten, doch ist die endogene Insulinbildung vermindert, oder es liegt ein relativ insulinresistentes Verhalten vor, so daß diese Form der Zuckerkrankheit auch "Gegenregulationsdiabetes" genannt wurde (4,12,13,71). Auch sind im Serum der Patienten dieser Diabetesform Insulinantagonisten gefunden worden (162). Therapeutisch spricht diese Diabetesform besonders gut auf orale Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffderivate an, obwohl auch Insulin wirksam ist (12,13,97).

Übergänge von der Alters- in die Insulinmangeldiabetesform beobachtet man bei Altersdiabetikern, die langfristig mit Insulin behandelt worden sind. Wahrscheinlich bewirkt die jahrelange exogene Insulinzufuhr eine Inaktivitätsatrophie des funktionell vorgeschädigten B-Zellen-Systems (13), möglicherweise über Insulinantikörperbildung.

Patienten mit Insulinmangeldiabetes neigen, im Ganzen gesehen, stärker als die Zuckerkranken mit einem Altersdiabetes zur Entwicklung spezifisch-diabetischer Spätkomplikationen (13) wie der diabetischen Retinopathie (55), der diabetischen Glomerulosklerose (79) und der Angiopathie, die mit ihren Folgen bei Diabetikern gehäuft vorkommt (16, 125).

Die Schwere des voll ausgeprägten Krankheitsbildes mit den vielfältigen Komplikationen des diabetischen Spätsyndroms macht es wünschenswert, den Diabetes schon in Vorstadien zu erkennen, um eine Manifestation zu verzögern oder zu verhindern.

b) Prädiabetes

Abgesehen von der Möglichkeit einer Prophylaxe würde die Identifizierung der diabetischen Anlage, unabhängig von der Manifestation dieser Stoffwechselkrankheit, wahrscheinlich zur Klärung des Erbgangs beitragen. Ideal wäre die Erkennung dieser Anlage bereits im Säuglingsalter. Leider gibt es aber für das Stadium zwischen der Geburt und den ersten aufdeckbaren Stoffwechselstörungen, welches nach JACKSON (62) "Prädiabetes" genannt wird, noch keine obligaten Symptome. Die Diagnose Prädiabetes kann zumeist erst retrograd, das heißt, nach dem Auftreten von Stoffwechselstörungen, die eine latent-diabetische Situation anzeigen, rückwirkend für das

vorhergehende Stadium gestellt werden. Unter bestimmten Voraussetzungen kann jedoch ein Prädiabetes vermutet werden. So macht eine erbliche Belastung ihn wahrscheinlich; gesichert ist er allerdings nur in den seltenen Fällen, in denen es sich um den nicht erkrankten Partner von diskordanten eineiigen Zwillingen oder um die Kinder von Eltern mit konjugalem Diabetes handelt (101). Auch Mütter (60,61,62,63,72,110,111) und Väter (140) von Kindern mit einem Geburtsgewicht über 4 500 g sind suspekt auf einen Prädiabetes, da sie überzufällig häufig nach der Geburt des Kindes an einem manifesten Diabetes erkranken. Ebenso lassen auch das Auftreten von congenitalen Mißbildungen, von Hydramnion, oder von Gestosen Verdacht auf einen Prädiabetes bei der Mutter aufkommen (9,56,57,60,61,62,63,68,117,118).

Neben diesen "bedingt zuverlässigen" Symptomen (101) sollen bei genetisch definierten Prädiabetikern die Werte der insulinähnlichen Aktivität (ILA) ähnlich wie bei Zuckerpatienten erhöht sein (122,128,150). Sie sind jedoch auch bei gesunden Normalpersonen erhöht gefunden worden, so daß eine Diagnose anhand der Werte einer der gebräuchlichen Insulinbestimmungsmethoden nicht möglich ist (101). Dasselbe gilt (101) für Insulinantagonisten im Serum, die VALLANCE-OWEN (162) bei den 32 von ihm untersuchten genetisch definierten Prädiabetikern aus 4 Familien erhöht fand. Es wird angenommen, daß diese Antagonisten einfach dominant weitervererbt werden (162).

Auch die Diagnose von Vorstufen der Erkrankung von Arterien, Venolen und Kapillaren, zum Beispiel in Form von Veränderungen an der Basalmembran und am elastischen Gewebe, die bei nichtdiabetischen Personen mit familiärer Diabetesbelastung häufig beobachtet wurden (18), erlauben keine sichere Diagnose des Prädiabetes.

Da die diagnostische Sicherung eines Prädiabetes heute noch unmöglich ist und wesentlich mehr Personenaspekt sind als später wirklich Kohlenhydratstoffwechselstörungen aufweisen, ist in diesem vordiabetischen "Stadium" eine Prophylaxe durch diätetische und medikamentöse Maßnahmen nur in den seltensten Fällen durchführbar.

c) Latenter Diabetes

Beim Vorliegen eines latenten Diabetes mellitus tritt noch keine subjektive oder objektive klinische Symptomatik, vor allem keine pathologische Hyperglykämie und keine Glucosurie auf (subklinischer Diabetes). Die Diagnose ist jedoch mit Hilfe bestimmter, die Höhe der Blutzuckerwerte beeinflussenden Provokationstests auf Grund von Blutglucosebestimmungen möglich (101).

Die meisten Tests zur Diagnostik latent-diabetischer Zustände beruhen auf der bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unterschiedlichen Reaktion auf eine provozierte Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut. Der Gesunde beantwortet eine Hyperglykämie mit einer Ausschüttung von Insulin; außerdem hat die Leber die Fähigkeit, sich einem größeren Glucoseangebot durch erhöhte Deponierung anzupassen (143). Im Zusammenhang mit dieser Selbstregulation sinkt beim Gesunden der Blutzucker nach anfänglicher Hyperglykämie innerhalb von 2 Stunden wieder ab und unterschreitet sogar die Ausgangslage (145,146,158).

Beim Diabetiker steigt der Blutzuckerspiegel nach Belastung stärker an und fällt langsamer zur Norm ab. Die verschiedenen mitgeteilten Glucosetoleranz-Tests unterscheiden sich lediglich durch die Menge der Glucosegaben, die Art der Applikation, die Anzahl der Gaben und die Kriterien zur Beurteilung (28,31,106,107,110,124).

FAJANS und CONN (28,31) geben zum Beispiel für den sogenannten Standard-Glucose-Toleranz-Test (SGTT) eine orale Belastung von 1,75 g Glucose/kg Idealgewicht an und bestimmen den Blutzucker 60, 120 und 180 Minuten nach der Belastung. Eine Blutzuckerkonzentration, 1 Stunde nach Belastung, von 160 mg % und mehr, bestimmt nach der Methode von Somogyi-Nelson, gilt als pathologisch, ebenso 2 Stunden nach Belastung Werte von 120 mg % und mehr. Als wahrscheinlich diabetisch wurden Blutzuckerkurven beurteilt, bei denen die Blutzuckerkonzentration 1 Stunde nach der Belastung über 160 mg % und 2 Stunden nach der Belastung zwischen 110 und 120 mg % betrug.

Die Glucose-Doppelbelastung nach STAUB (145,146) und TRAUGOTT (158) geht davon aus, daß eine erneute Glucosegabe in der hypoglykämischen Nachphase beim Gesunden nur einen geringen Effekt hat, während der Blutzucker beim Diabetiker nach der zweiten Zuckergabe gleich stark oder noch stärker ansteigt ("negativer Staub-Effekt").

Bei dem von FAJANS und CONN (28,31) angegebenen Cortison-Glucose-Toleranz-Test (CGTT) wird zusätzlich 8 1/2 und 2 Stunden vor der Glucosegabe jeweils 50 mg Cortison oral gegeben. Die zusätzliche Corticosteroidbelastung führt durch Gluconeogenese und durch Beeinflussung der Nierenschwelle zu einer Einschränkung der Zuckerutilisation (59). Es kommt nach Cortison-Glucose-Belastung zu höheren Blutzuckerwerten, die eine verfeinerte Diagnostik ermöglichen sollen (28,31).

Weiterhin ist die bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unterschiedliche hypoglykämisierende Wirkung der Sulfonylharnstoffverbindungen, die als orale Antidiabetika in der Therapie Verwendung finden, zur Diagnostik latent-diabetischer Zustände herangezogen worden.

MIRSKY et al. (105) verwandten als erste oral appliziertes Tolbutamid (D 860) und PFEFFER et al. (121) 1-2 g Carbutamid (Bz 55) intravenös. Als klinisch brauchbar erwiesen hat sich nur der von UNGER und MADISON (160,161) beschriebene intravenöse Tolbutamidtest, bei dem 20 cm³ einer 5 %igen Tolbutamidlösung intravenös injiziert werden. Die Testbeurteilung erfolgt nach dem Blutzuckerabfall in den ersten 20 - 30 Minuten post injectionem (3,69,124,141,160,161,170) nach dem folgenden Wiederanstieg (42,43) oder unter Berücksichtigung beider Kriterien (7,88,89).

Eine auf einen latenten Diabetes verdächtige Kohlenhydratstoffwechselstörung findet sich nach Untersuchungen von KNICK und HECKMANN (81) gehäuft bei ausgeprägt Fettleibigen und bei pathologischen Leberbefunden im Sinne einer Fettleber. Auch bei Müttern von Kindern mit einem Geburtsgewicht über 4500 g wurde signifikant häufiger ein pathologischer Ausfall der einzelnen "diabetes-detectiontests" gefunden als bei einem Normalkollektiv (110,111). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob bei den blutsverwandten Familienangehörigen von Diabetikern, die auf einen Prädiabetes hochsuspekt sind (28, 31,60,61,62,63,110,111,124), pathologische Ausfälle des intravenösen Tolbutamidtests statistisch gesichert häufiger vorkommen, als bei klinisch Stoffwechselgesunden.

II. Hauptteil

Eigene Untersuchungen

Vergleich der Häufigkeit einer latenten Kohlenhydratstoffwechselstörung bei klinisch gesund erscheinenden Blutsverwandten von Zuckerkranken mit der bei erblich unbelasteten Stoffwechselgesunden

A. KLINISCH-EXPERIMENTELLE METHODEN

a) Beschreibung des intravenösen Tolbutamidtests

1. Wirkungsweise von Tolbutamid bei parenteraler Applikation

Von den verschiedenen "diabetes-detection-tests" haben wir für unsere Untersuchungen über die Häufigkeit eines latenten Diabetes in der Verwandtschaft von Zuckerkranken den intravenösen Tolbutamidtest gewählt, der gegenüber den verschiedenen Glucosebelastungstests eine Reihe von Vorteilen aufweist. So macht ihn die intravenöse Applikation von der Resorptionsgeschwindigkeit im Magen-Darm-Trakt unabhängig, würde doch eine schnelle Resorption pathologische Werte vortäuschen können, während eine zu langsame in der Lage wäre, einen latenten Diabetes zu verschleiern (1,144). Außerdem ist die Altersabhängigkeit der Resultate des Tolbutamidtests relativ gering, so daß keine generell typisierbaren Abweichungen bestehen (65, 69,80). Bei den Glucosebelastungstests wird durch die im Alter stark abnehmende Glucosetoleranz (69,83) häufig eine latent-diabetische Stoffwechsellage vorgetäuscht. JAHNKE (69) fand bei der Hälfte der von ihm untersuchten 40- bis 60-jährigen und bei fast $\frac{2}{3}$ der noch Älteren einen pathologischen Ausfall des oralen Glucosetoleranztests, während der intravenöse Tolbutamidtest nur in 9 % der Fälle pathologisch ausfiel. Offensichtlich ist der Glucosetoleranztest so altersabhängig, daß mit seiner Hilfe nur ein latenter Diabetes sicher diagnostiziert werden kann, wenn für die verschiedenen Altersklassen

verschiedene Kriterien oder zusätzliche Tests zur Beurteilung herangezogen werden (69). Bis heute besteht in der Auswertung der Glucosetoleranztests große Uneinheitlichkeit. Dasselbe gilt für die mit den diabetogenen Hormonen der Cortisolreihe sensibilisierten Testverfahren (28,31).

Auch bei Leberzirrhotikern ist die Glucosetoleranz herabgesetzt (15,24,82,107,126), während der initiale Blutzuckerabfall nach intravenöser Gabe von Tolbutamid in den meisten Fällen von Leberzirrhose normal ist (24,28,31,69,100).

Außerdem bietet der intravenöse Tolbutamidtest den praktischen Vorteil, daß er nach einer Stunde beendet ist, während die verschiedenen, auf der Glucosetoleranz beruhenden Tests 3 (28,31) bis 4 Stunden (145,146,158) dauern. Die Kürze des Testverfahrens war gerade für unsere Untersuchungen von ausschlaggebender Bedeutung, da der größte Teil der von uns einbestellten Personen berufstätig war.

Der intravenöse Tolbutamidtest beruht auf der bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unterschiedlichen hypoglykämischen Wirkung des Tolbutamids N¹-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N²-n-butylharnstoff (23,105,121,160,161), die im einzelnen noch nicht geklärt ist (13). Tolbutamid bewirkt nur dann eine Blutzuckersenkung, wenn im Inselorgan des Pankreas noch funktionstüchtige B-Zellen vorhanden sind. Für die Stimulierung noch funktionstüchtiger B-Zellen durch Tolbutamid spricht die Unwirksamkeit dieser Substanz beim pankreatektomierten und voll alloxandiabetischen Tier sowie beim sogenannten jugendlichen oder Insulinmangeldiabetes (13). Außerdem konnte nachgewiesen werden, daß sowohl bei Diabetikern als auch bei Gesunden nach Tolbutamid-Gaben die gleiche Menge mit C¹⁴ markierter Glucose zu C¹⁴-O₂ oxydiert und ausgeatmet wird wie nach einer gleich blutzuckerwirksamen Dosis Insulin, was für eine Stimulation der Insulinsekretion nach Tolbutamid angesehen werden kann (136).

Tolbutamid soll außerdem in der Peripherie wirksam sein, und zwar durch Aktivierung des bei Diabetikern vermehrt an Eiweißkörper des Serums gebundenen und dadurch inaktiven endogenen Insulins. Ob diese Aktivierung allerdings auf einer Freisetzung des gebundenen Insulins (52) oder auf einem anderen Mechanismus (76,112) beruht, ist noch nicht abschließend zu beantworten.

Außer der Stimulation der funktionstüchtigen B-Zellen im Pankreas und der Aktivierung des Insulins in der Peripherie scheint noch ein direkter, insulinunabhängiger Angriffspunkt des Tolbutamids im Leberstoffwechsel zu bestehen (23). Dafür sprechen die Ergebnisse direkter Messungen des Glucosespiegels im Lebervenenblut mit Hilfe der Herzkatheterisierung, wobei die Glucoseproduktion des Splanchnicusgebietes bei Stoffwechselgesunden (22,78, 127) wie Diabetikern (78) nach Sulfonylharnstoffgaben rasch und anhaltend gehemmt war. In der Leber scheint vermehrt Glucose in Glykogen umgewandelt zu werden, wie die Untersuchungen von Leberschnitten zeigten (10). Insulingaben führen nur bei jugendlichen Diabetikern zu einem prompten Aufhören der Glucoseproduktion (5), während beim Altersdiabetes, der auf eine Sulfonylharnstofftherapie gut anspricht, die Glucoseproduktion des Splanchnicusgebietes durch Insulin wenig beeinflusst wird.

Dieser hepatische Regulationsmechanismus scheint jedoch nicht ausreichend zu sein, um auch ohne funktionstüchtige B-Zellen eine hypoglykämische Wirkung zu erzielen oder eine relative oder absolute Inselzellinsuffizienz, wie sie für die verschiedenen Diabetesformen charakteristisch ist, auszugleichen. Aus diesem Grund ist der relative und absolute Blutzuckerabfall nach Tolbutamidgaben beim Diabetiker geringer als beim Gesunden. Außerdem fehlt der für den Gesunden typische Wiederanstieg, da die Gegenregulation erst einsetzt, wenn der Blutzucker unter den normalen Spiegel abfällt, was beim Diabetiker nicht der Fall ist (24). Die Unterschiede der Blutzuckerverlaufskurven sind am ausgeprägtesten nach intravenöser Applikation von Tolbutamid; sie werden deshalb zur Diagnostik latent-diabetischen Stoffwechselverhaltens mit herangezogen.

2. Praktische Durchführung des intravenösen Tolbutamidtests

Das Testverfahren setzt voraus, daß durch eine tägliche Zufuhr von 150 bis 300 g Kohlenhydraten in den letzten Tagen vor dem Test die Inselzellen zur maximalen Insulinproduktion angeregt werden (41,111,160,161,171). Eine besondere Diät scheint jedoch nicht notwendig zu sein, da die gebräuchliche Vollkost täglich 300 bis 350 g Kohlenhydrate (55-60 % des Tageskalorienanteils) enthält. Im Anschluß an 8- bis 10-stündige Nahrungskarenz wird am Testtag nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers 1 g Tolbutamid (Artosin der Firma Boehringer und Soehne, Mannheim) als Natriumsalz in 20 cm³ destilliertem Wasser gelöst, über 2 - 3 Minuten langsam intravenös injiziert. Gelegentlich wurde dabei ein ziehender Schmerz entlang der Armvene bis zur Schulter angegeben, der jedoch regelmäßig sofort nach der Injektion wieder verschwand. Außerdem wurden manchmal, besonders bei jüngeren, nichtdiabetischen Personen, ungefähr 30 Minuten nach der Applikation hypoglykämische Symptome wie Schweißausbrüche und Schwächegefühl beobachtet. Der Test brauchte jedoch nie durch Glucosegaben unterbrochen zu werden, da diese Symptome sich jedes Mal spontan zurückbildeten. 20, 30, 40 und 60 Minuten nach der Injektion wurde aus dem Ohr-läppchen für Doppelbestimmungen 0,2 ml Kapillarblut entnommen, und der Blutzucker mit der Glucoseoxydase-Peroxydase-Reaktion bestimmt.

3. Methodik der Auswertungsverfahren des intravenösen Tolbutamidtests

Die Beurteilung der Blutzuckerkurven erfolgt nach dem initialen Blutzuckerabfall (160,161), dem Wiederanstieg der Blutzuckerkonzentration (42,43) oder nach beiden Kriterien (7, 88,89).

Im Verfahren nach UNSER und MADISON (160,161) wird zur Beurteilung des initialen Blutzuckerabfalls 20 - 30 Minuten nach Tolbutamidbelastung der 20- und 30-Minutenwert, in Prozent der Nüchternblutzuckerkonzentration ausgedrückt, herangezogen. Nach UNGER und MADISON (160, 161) ist ein 20-Minuten-Wert, der 84 % oder mehr des Nüchternwertes beträgt, als diabetisch zu bewerten, ein 20-Minuten-Wert, der 80 % oder weniger des Nüchternwertes beträgt, als nichtdiabetisch. 20-Minuten-Werte zwischen 80 und 84 % werden als "mutmaßlich abnorm, aber nicht diagnostizierbar" bezeichnet. Ein 30-Minuten-Wert von 77 % und mehr verstärkt die Aussagekraft eines pathologischen 20-Minuten-Wertes, während ein stärkerer Abfall die Krankheit nicht auszuschließen vermag (160,161).

Auch andere Grenzwerte sind zur Beurteilung und Einstufung des initialen Blutzuckerabfalls angegeben worden. So beurteilen BARRETO und RECAN (3) einen 20-Minuten-Wert unter 77 % des Nüchternwertes als normal, über 77 % als pathologisch. WHITEHOUSE und LOWRIE (170) ziehen zur Beurteilung nur den 30-Minuten-Wert heran, der unter 80 % als normal und über 80 % als pathologisch diagnostiziert wird. KAPLAN (69) beurteilt eine Blutzuckerkurve als normal, wenn der 20-Minutenwert unter 80 % und der 30-Minutenwert unter 77 % liegt, als diabetisch, wenn der 20-Minuten-Wert mehr als 84 % und der 30-Minutenwert mehr als 77 % beträgt.

Während der initiale Blutzuckerabfall nach Tolbutamidbelastung von vielen Autoren zur Diagnostik herangezogen wird, beurteilen nur CONSTAM und HABICHT (42,43) die Blutzuckerkurven nach dem Grad und dem Zeitpunkt des Wiederanstiegs der Blutzuckerkonzentration. Bei Stoffwechselgesunden ist nämlich der Blutzuckerspiegel, der bei ihnen 30 bis 40 Minuten nach intravenöser Gabe von 1 g Tolbutamid ein Minimum erreicht hat, eine Stunde nach der Belastung wieder angestiegen, während dieser Anstieg bei Diabetikern ausbleibt oder nur unbedeutend ist.

Nach CONSTAM und HABICHT (42,43) ist ein Anstieg als normal zu betrachten, wenn die Differenz zwischen dem 60- und dem 30-Minutenwert, ausgedrückt in Prozent des Nüchternwertes, 3,6 % und mehr, oder die Differenz zwischen dem 60- und 40-Minutenwert 5,6 % und mehr des Nüchternwertes beträgt. Der Anstieg ist pathologisch, wenn die

Differenz zwischen dem 60- und dem 30-Minutenwert 0 % des Nüchternwertes beträgt oder negativ ist, und wenn sie zwischen dem 60- und 40-Minutenwert weniger als 3,5 % beträgt. Ein großer Nachteil dieser Auswertungsmethode von CONSTAM und HABICHT (42,43) besteht darin, daß bei nicht-diabetischen Leberzirrhosekranken mit normalem initialem Blutzuckerabfall der Wiederanstieg des Blutzuckers mangelhaft ist (24). Dies wird mit einem herabgesetzten Leberglykogengehalt bei Lebercirrhose erklärt, der die auf Leberglykogenolyse beruhende Gegenregulation von Adrenalin und Glukagon unmöglich macht. Ein Diabetes kann nach dem Blutzuckeranstieg also nur diagnostiziert werden, wenn vorher durch zusätzliche Untersuchungen eine Lebercirrhose ausgeschlossen wurde.

Bei einem weiteren Verfahren zur Beurteilung des intravenösen Tolbutamidtests, das von BELSER und BERGER (7) beschrieben worden ist, wird der Test auf 2 Stunden ausgedehnt. Mit jeweils 0, 1, oder 2 Punkten wird die Höhe des Nüchternblutzuckers, der Grad des Blutzuckerabfalls 20 Minuten nach Injektion, der stärkste Blutzuckerabfall nach 30 oder 40 Minuten, und der Wiederanstieg nach 60 und 120 Minuten bewertet. Tolbutamidtestkurven mit 0 Punkten werden als normal, solche mit 1 bis 5 Punkten als fraglich pathologisch und solche mit 6 bis 10 Punkten als pathologisch bewertet.

Eine weitere Methode, die sowohl den initialen Blutzuckerabfall als auch den Grad des Wiederanstiegs berücksichtigt, ist von LANGE und KNICK (88, 89) beschrieben worden. Die Blutzuckerwerte werden so in ein halb-logarithmisches Koordinatensystem eingetragen, daß die Ordinate den Logarithmus der Blutzuckerkonzentration in mg % und die Abszisse die Zeit in Minuten angibt. Die halblogarithmische Auftragung hat den Vorteil, daß Formunterschiede der Kurven von Diabetikern und Gesunden deutlicher hervortreten. Außerdem wird bei niedrigen Blutzuckerausgangswerten der Blutzuckerabfall, der leicht eine pathologische Stoffwechsellaage vortäuschen kann (24, 100), bei halblogarithmischer Auftragung stärker berücksichtigt, so daß eine mögliche Fehlbeurteilung reduziert wird. Zur Diagnostik wird die bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern in Form und Größe unterschiedliche Fläche zwischen Blutzuckerkurve und einer Verbindungslinie zwischen dem Nüchtern- und dem 60-Minuten-Wert herangezogen. Diese Fläche ist bei Stoffwechselgesunden groß und erinnert an ein Dreieck, während sie bei Diabetikern klein ist und mit dem Schattenbild einer Spindel verglichen werden kann.

Für den Vergleich der Flächen wird die Summe der Abstände des 20-, 30-, und 40-Minuten-Wertes sowie des graphisch interpolierten 10- und 50-Minuten-Wertes von der Verbindungslinie zwischen dem Nüchtern- und dem 60-Minuten-Wert, parallel zur Ordinate gemessen, verwendet. Dabei erhalten die Abstände der Werte, die oberhalb der Verbindungslinie liegen, ein positives Vorzeichen, die der Werte unterhalb der Verbindungslinie ein negatives. Die Summe der Abstände wurde von den Autoren zur Unterscheidung von anderen Trennwerten mit " T_3 " bezeichnet. Rechnerisch läßt sich dieser T_3 -Wert aus den logarithmischen Ausgangswerten ableiten nach der Formel:

$$T_3 = (-\log B_0 + 1,5 \log B_{20} + \log B_{30} + 1,5 \log B_{40} - 2 \log B_{60}) \cdot K$$

Die Konstante K gibt den bei der graphischen Darstellung verwendeten logarithmischen Ordinatenmaßstab an.

Ist bei einem Ordinatenmaßstab $K = 9$ cm der T_3 -Wert kleiner als $-1,5$ cm, so wird die Blutzuckerkurve als normal bewertet, ist er $-1,5$ cm oder größer, so handelt es sich um eine pathologische Kurve.

Die in den vorliegenden Untersuchungen erhaltenen Blutzuckerkurven wurden nach der T_3 -Wert-Methodik von LANGE und KNICK (88,89) ausgewertet, da diese sowohl den Blutzuckerabfall nach Tolbutamidbelastung, als auch den anschließenden Wiederanstieg berücksichtigt. Diese Methode bietet die größte Gewähr, daß die Blutzuckerkurven bei niedrigem Ausgangswert richtig beurteilt werden.

Die Bewertung des Tolbutamidtests nach dem T_3 -Wert ist von anderen Autoren bisher nicht angewendet worden, so daß Vergleiche mit anderen Veröffentlichungen nur begrenzt möglich sind. Wir haben die Blutzuckerkurven unserer Probanden auch nach den wohl am häufigsten verwandten Kriterien von UNSER und MADISON (160,161) ausgewertet und geben die Ergebnisse beider Methoden an, um Vergleiche mit ähnlichen Untersuchungen zu ermöglichen, nicht aber, um über den Wert oder Unwert einer der beiden Methoden auszusagen.

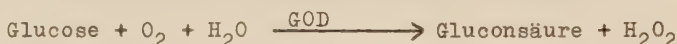
b) Die Glucoseoxydase-Peroxydase-Reaktion
zur enzymatischen Bestimmung der "wahren Glucose"

Die Beurteilung der Blutzuckerkurven nach Tolbutamidbelastung ist natürlich nicht nur von der Art der Auswertung abhängig, sondern auch von der Methode der Blutzuckerbestimmung. An sie wurden vor allen Dingen zwei Anforderungen gestellt: Sie mußte möglichst spezifisch und außerdem, wegen der großen Zahl von notwendigen Blutzuckerbestimmungen (10 Bestimmungen pro Blutzuckerkurve), einfach in der Durchführung sein. Daß das ideale Verfahren noch nicht gefunden worden ist, geht schon daraus hervor, daß es allein weit über 100 Bestimmungsmethoden gibt, die auf der Reduktionskraft der entsprechend enteiweißten Proben aufgebaut sind. Von ihnen hat sich in Deutschland für das Kliniklabor das Ferricyanidverfahren in der titrimetrischen Ausführung nach HAGEDORN und JENSEN (44) durchgesetzt, für dessen Durchführung immerhin 17 Arbeitsgänge und 9 Reagentien notwendig sind (154). Außerdem erfaßt dieses Verfahren, wie alle sogenannten reduktometrischen Methoden, neben der Glucose auch alle anderen im Blutfiltrat nach Enteiweißung noch vorhandenen reduzierenden Substanzen wie Zuckerphosphate als Abbau-stufen der Zucker, Harnsäure, Glutathion, Kreatin und Kreatinin, Glucuronsäure, Aldehyde u.a., die in ihrer Gesamtheit die sogen. Restreduktion ausmachen. Ihre Höhe kann außerordentlich unterschiedlich sein, nach SÜDHOF (154) 25 ± 12 mg%. Auch bei dem vor allem in den USA durchgeführten Verfahren nach BENEDICT in der Modifikation von SOMOGYI und NELSON (109,133) handelt es sich nicht, wie vielfach behauptet, um die Bestimmung der wahren Glucose, obwohl die erhaltenen Werte etwas niedriger als die nach HAGEDORN und JENSEN (44) bestimmten liegen (133).

Dieses Verfahren, zu dem eine Vielzahl von Reagentien notwendig ist, beruht auf der Reduktion des Cu^{++} zu Cu^+ , welches mit Phosphomolybdänsäure oder Arsenmolybdänsäure Molybdänblau bildet, das im langwelligen Teil des sichtbaren Spektrums colorimetrisch bestimmt wird (133).

Da die Blutzuckerbestimmungsmethoden auf reductometrischer Basis weder ausreichend spezifisch noch einfach in der Durchführung sind, wurden unsere Untersuchungen mit einem enzymatischen Verfahren, der Glucoseoxydase-Peroxydase-Reaktion (GOD/POD) durchgeführt, die deswegen hier ausführlicher beschrieben werden soll.

Dieses enzymatische Verfahren beruht auf der von KEILIN und HARTREE (74,75) zum ersten Mal zur Blutzuckerbestimmung ausgenutzten Wirkung der Glucoseoxydase (Notatin) aus *Aspergillus niger* und *Penicillium glaucum* (95), welches Glucose zu Gluconsäure oxydiert nach der Gleichung:



Das Enzym Glucoseoxydase (GOD) ist nahezu β -D-Glucose-spezifisch, da andere in biologischem Material vorkommenden Zucker nicht oder nur unwesentlich reagieren (133). Das α -Isomere wird praktisch quantitativ erfaßt, da die β -D-Glucose bei geeignetem Enzymüberschuß sehr schnell umgesetzt ist, und sich deswegen das mutarotatorische Gleichgewicht immer wieder neu einstellt (133). Die 2-Desoxyglucose, die auch von der Glucoseoxydase umgesetzt wird, kommt in menschlichem bzw. tierischem Blut nicht vor (133). Disaccharidspaltende Begleitenzyme können - zumindest in gereinigten Präparaten - vernachlässigt werden, vor allem auch, da Disaccharide im menschlichen Blut nicht vorkommen.

Durch die Peroxydase (POD) wird der Sauerstoff des durch GOD entstandenen Wasserstoffperoxyds an o-Dianisidin, das als Sauerstoffakzeptor dient, gebunden (77).



Die Umsetzung des töchiometrisch entstandenen H_2O_2 ist in Gegenwart eines Acceptors gegenüber Peroxydase ebenfalls weitgehend spezifisch. Dieser Schritt ist aber sehr viel störanfälliger, da z.B. Substanzen mit reduzierenden Eigenschaften in höherer Konzentration an Stelle des Acceptors treten und damit zu geringe Glucosewerte vorgetäuscht werden können.

So können durch eine Ascorbinsäurekonzentration von etwa 10 mg% im Blut, die nach intravenöser Gabe kurzfristig möglich ist, Störeinflüsse zutage treten. Reduziertes Glutathion, das bei einer Konzentration von 20 mg% ebenfalls zu einer geringen Hemmung führen kann, wird bei neutraler Enteiweißung niedergeschlagen. Falsch-positive Werte können durch den Einfluß selbst kleiner Mengen von Alkaliperoxyden bzw. Hypochloritionen, die in manchen Reinigungsmitteln enthalten sind, entstehen, da derartige Substanzen H_2O_2 bilden und somit oxydiertes Dianisidin binden können (133).

Das orange-gefärbte oxydierte Dianisidin wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 420 m μ bestimmt (58). Die Farbe ist jedoch auf Grund von Verunreinigungen der Enzympräparate instabil, kann aber durch Zusatz von 25 - 50 %iger Schwefelsäure für mehrere Stunden stabilisiert werden. Die Farbe schlägt durch diesen Zusatz nach rot um, mit einem Absorptionsmaximum zwischen 510 - 550 m μ , je nach Konzentration der Säure (99). Ein weiterer Vorteil des Schwefelsäurezusatzes ist, daß durch Enzyminaktivierung die Reaktion abgestoppt wird.

Beim Vergleich der GOD/POD-Reaktion mit der Hagedorn-Jensen-Methodik ergab sich im Mittel eine sog. Restreduktion von 20 - 25 mg% (154). Die mit der GOD/POD-Methode ermittelten Normalwerte an nüchternen Versuchspersonen betragen daher 50 - 95 mg %, wobei auch noch 105 mg% nicht diabetisch zu sein brauchen (133). Nach SAIFER und GERSTENFELD (129) beträgt der Mittelwert von 36 Stoffwechselgesunden 87 ± 9 mg% bei Extremwerten von 69 bis 105 mg%. Jedoch kann auch bei höheren Werten die Diagnose "manifester Diabetes" auf Grund der alleinigen Nüchternblutbestimmung unzulänglich sein (6,133).

Die Blutzuckerbestimmungen wurden mit der "Biochemica Test-Combination Boehringer" nach der 8. Auflage der Boehringer-Testvorschrift vom Februar 1964 durchgeführt.

0,1 ml Kapillarblut aus dem Ohrläppchen wurde mit 1 ml Uranylacetat enteiweißt und 10 Minuten bei 9000 Umdrehungen zentrifugiert. 0,1 ml des Überstandes wurde mit 3 ml Glucose-Reagenz, bestehend aus 100 Teilen "Puffer/Enzymgemisch"-Lösung und 1 Teil einer 0,66 %igen o-Dianisidinhydrochlorid-Lösung, 35 Minuten bei Raumtemperatur (20 - 22°) inkubiert. Anschließend wurde die Reaktion mit 3 ml einer 25 %igen Schwefelsäure abgestoppt und die Farbdifferenz (Extinktionsdifferenz, ΔE) zwischen Probe bzw. Glucose-Standard-Lösung und einem Leerwert, dem an Stelle des Überstandes 1 ml Aqua dest. zugegeben war, mit einem Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von 546 m μ gemessen.

Um genauere Werte zu erhalten, wurden alle Blutzuckerbestimmungen doppelt durchgeführt und aus den Extinktionen der analogen Proben das arithmetische Mittel gebildet.

Die Eichkurve verläuft für die Werte bis mehr als 350 mg% Blut-Glucose linear. Um den Glucose-Gehalt im Blut zu erhalten, bezieht man die Messung auf die Extinktion einer Glucose-Standard-Lösung, die einem Blutzuckerwert von 100 mg% entspricht. Der Blutzuckergehalt der Probe wird berechnet nach der Formel:

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \cdot 100 = \text{mg\% Glucose}$$

Für die enzymatische Bestimmung sind nur 8 Arbeitsgänge notwendig; es werden nur 3 Reagenzien gebraucht (154). Sie bietet also gegenüber den reductometrischen Bestimmungen nicht nur den Vorteil der größeren Spezifität, sondern auch den der einfacheren Durchführung.

c) Statistische Auswertungsmethoden

Mit Hilfe statistischer Methoden war zu prüfen, ob sich in einem Kollektiv blutsverwandter Familienangehöriger von Zuckerkranken signifikant häufiger als in einem stoffwechselgesunden, nicht suspekten Vergleichskollektiv eine latente Kohlenhydratstoffwechselstörung durch den intravenösen Tolbutamidtest aufdecken läßt. Außerdem sollte geprüft werden, ob das Vorkommen einer latenten Kohlenhydrattoleranzstörung im Sinne eines latenten Diabetes mellitus in der Verwandtschaft von Zuckerkranken abhängig ist von dem Manifestationstyp des Diabetesfalls in der Familie. Das erblich belastete Kollektiv wurde unabhängig von Alter und Geschlecht in ein Teilkollektiv der Angehörigen von Patienten mit einem Insulinmangeldiabetes und in ein Teilkollektiv der Angehörigen von Altersdiabetikern aufgeteilt, um die Ergebnisse ebenfalls mit Hilfe statistischer Methoden vergleichen zu können.

Für alle Untersuchungen wurde das χ^2 -Verfahren angewandt (96,120,165). Es soll hier anhand eines Beispiels beschrieben werden. Als Beispiel wird die Untersuchung über eine eventuelle Abhängigkeit der Häufigkeit einer latent-diabetischen Stoffwechsellaage in der Verwandtschaft von Diabetikern von der Art des Diabetes des nächsten diabetischen Angehörigen gewählt.

Die einzelnen Fallzahlen werden so in eine Vierfeldertafel eingetragen, daß die Anzahl der Tolbutamidtests mit normalem Ausfall in der linken Spalte steht, die der Tolbutamidtests mit pathologischem Ausfall in der rechten. In die obere Zeile werden die Ergebnisse bei den blutsverwandten Familienangehörigen der Patienten mit Insulinmangeldiabetes eingetragen, in die untere Zeile die der Verwandten von Altersdiabetikern (Tab. 7).

Diabetestyp des Bezugs- falles	Einstufung der Ergebnis- se des Tolbutamidtests der Familienangehörigen		Zeilensumme
	normal	pathologisch	
Insulinman- geldiabetes	a = 38	b = 15	(a+b) = 53
Alters- diabetes	c = 23	d = 9	(c+d) = 32
Spaltensumme	(a+c) = 61	(b+d) = 24	Gesamtsumme n = 85

Tab. 7

Vierfeldertafel zur Überprüfung der Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtests bei Familienangehörigen der verschiedenen Diabetestypen

Nun wird der Erwartungswert E für jeden Beobachtungswert B berechnet nach der Formel

$$\text{Erwartungswert} = \frac{\text{Spaltensumme} \cdot \text{Zeilensumme}}{\text{Gesamtsumme}}$$

So ist zum Beispiel der Erwartungswert E_a , der zum Beobachtungswert a im Feld links oben gehört.

$$E_a = \frac{(a+b) \cdot (a+c)}{n}$$

$$= \frac{53 \cdot 61}{85} = 38,035 \text{ (Tab.8)}$$

Diabetestyp des Bezugs- falles		Einstufung der Ergeb- nisse des Tolbutamid- tests der Familienan- gehörigen		Zeilen- summe
		normal	path.	
Insulinman- geldiabetes	B	38	15	53
	E	38,035	14,963	52,998
Alters- diabetes	B	23	9	32
	E	22,964	9,035	31,999
Spalten- summe	B	61	24	n = 85
	E	60,999	23,998	n=84,997

Tab. 8

Vierfeldertafel mit Beobachtungs- und Erwartungswerten der Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtests bei Familienangehörigen der verschiedenen Diabetesmanifestations-typen

(B = Beobachtungswert; E = Erwartungswert;
n = Gesamtsumme)

Die Erwartungswerte sind die Werte, für die die Hypothese zutrifft, daß ein Unterschied zwischen den beiden Kollektiven hinsichtlich der Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtests fehlt. Sie wird Null-Hypothese genannt. Ist die Abweichung zwischen den Beobachtungs- und den Erwartungswerten gering, so wird es sich vermutlich nur um zufällige Unterschiede handeln. Je größer die Abweichungen werden, umso seltener ist das Zutreffen der Null-Hypothese. Ist dies höchstens in 1 % der Fall, so nennen wir den Unterschied zwischen beiden Kollektiven "statistisch gesichert" oder "signifikant". Die Irrtumswahrscheinlichkeit P beträgt 1 % oder weniger. Ist P größer als 1 %, aber nicht größer als 5 %, so sprechen wir von einer statistischen Auffälligkeit.

Zur Prüfung auf Signifikanz wird χ^2 berechnet nach der Formel

$$\chi^2 = \frac{(a - E_a - 0,5)^2}{E_a} + \frac{(b - E_b - 0,5)^2}{E_b} + \frac{(c - E_c - 0,5)^2}{E_c} + \frac{(d - E_d - 0,5)^2}{E_d}$$

Von dem Absolutbetrag $B - E$ muß die Yate'sche Korrektur, die Konstante 0,5, abgezogen werden, allerdings nur bei Vierfeldertafeln. Handelt es sich um einen statistischen Vergleich von mehr als 2 (m) Kollektiven, oder von 2 Kollektiven bei mehr als 2 (n) Testergebnismöglichkeiten, oder um m Kollektive und n Testergebnismöglichkeiten, so werden die Ergebnisse in sogen. mn-Tafeln eingetragen. In eine solche mn-Tafel als Sechsfeldertafel mit 2 Freiheitsgraden wurden die Ergebnisse der Auswertungsmethode des intravenösen Tolbutamidtests nach UNGER und MADISON (160,161) mit ihren 3 Möglichkeiten (diabetisch, fraglich pathologisch, nicht diabetisch) eingetragen. Die Ausrechnung von χ^2 bei einer mn-Tafel ist, abgesehen davon, daß die Yate'sche Korrektur nicht vorgenommen wird, völlig analog der bei einer Vierfeldertafel.

In unserem Beispiel wurde für χ^2 der Wert

$$\chi^2 = 0,0$$

errechnet.

Ein signifikantes Ergebnis liegt vor, wenn der χ^2 -Wert eine bestimmte, von der Anzahl der Freiheitsgrade abhängige Größe überschreitet. Die Anzahl der Freiheitsgrade f wird berechnet nach der Formel

$$f = (\text{Spaltenanzahl} - 1) \cdot (\text{Zeilenanzahl} - 1)$$

Bei der Vierfeldertafel ist die Anzahl der Freiheitsgrade

$$f = (2-1) \cdot (2-1) = 1$$

Der tabulierte Wert (26) für χ^2 bei 1 Freiheitsgrad und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 1\%$ beträgt 6,635. Da unser Ergebnis kleiner ist als dieser Wert, muß die Null-Hypothese angenommen werden. Die Häufigkeit einer latent-diabetischen Stoffwechsellaage in der Verwandtschaft von Zuckerpatienten ist somit unabhängig von der Art des manifesten Diabetes in der Familie.

Dieser χ^2 -Wert ist für die Gesamtheit des Untersuchungsmaterials berechnet. Da aber das Gesamtmaterial in vielfacher Hinsicht inhomogen ist, in unserem Fall die Häufigkeit einer latent-diabetischen Stoffwechsellage vom Alter und vom Geschlecht abhängig sein kann, besteht die Möglichkeit, daß die Null-Hypothese nicht auf Grund einer wirklich statistisch gesicherten Homogenität der beiden Kollektive besteht, sondern darauf zurückzuführen ist, daß das Material aus Untergruppen verschiedener Größe und Proportionen zusammengesetzt ist, innerhalb welcher gesicherte Unterschiede bestehen könnten. Diesen sogenannten Inhomogenitätseffekt kann man dadurch ausschalten, daß man das Material in homogene Untergruppen einteilt und in diesen χ^2 errechnet. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, daß bei einem kleinen Untersuchungsgut durch diese Unterteilung das Material so zersplittert wird, daß eine Sicherung irgendwelcher Zusammenhänge nicht mehr möglich ist. In diesem Fall kann ein Inhomogenitätseffekt mittels der Standardisierung ausgeschaltet werden, bei der die in den Teilgruppen gewonnenen Ergebnisse zusammengefaßt werden, so daß eine Aussage möglich wird (165).

In unserem Beispiel wurden beide Teilkollektive zur Standardisierung zuerst nach dem Geschlecht aufgeteilt, und jede der Untergruppen außerdem in Altersgruppen, und zwar wurden wegen der Altersverteilung des Diabetes mellitus die 10- bis 30-jährigen, die 31- bis 40-jährigen und die 41- bis 60-jährigen Verwandten von Diabetespatienten zu einer Untergruppe zusammengefaßt (Tab. 9). Auf diese Weise sind beide Teilkollektive in 6 Untergruppen aufgeteilt, die in bezug auf Alter und Geschlecht hinreichend homogen sind. Die Ergebnisse dieser Untergruppen wurden in Vierfeldertafeln eingetragen wie anfangs die des Gesamtuntersuchungsmaterials. Für jede dieser Teilgruppen wurden die Erwartungswerte errechnet und die analogen Erwartungswerte der 6 Vierfeldertafeln addiert. Die Summe stellt den nach Alter und Geschlecht standardisierten Erwartungswert dar. Für diese Erwartungswerte und die Beobachtungswerte des gesamten Untersuchungsgutes wurde wieder χ^2 berechnet (Tab. 10).

Diabetes- typ des Bezugs- falles		Einstufung der Ergeb- nisse des Tolbutamid- tests der Familienan- gehörigen		Zeilen- summe
		normal	path.	
Insulinman- geldiabetes	B	38	15	53
	E	39,010	13,986	52,996
Alters- diabetes	B	23	9	32
	E	21,986	10,011	31,997
Spalten- summe	B	61	24	n = 85
	E	60,996	23,997	n=84,993

Tab. 10

Vierfeldertafel mit den Beobachtungswerten und den nach Alter und Geschlecht standardisierten Erwartungswerten der Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtests bei Familienangehörigen der verschiedenen Diabetesmanifestationstypen

(B = Beobachtungswert; E = standardisierter Erwartungswert; n = Gesamtsumme)

Der Wert für χ^2 beträgt nach der Standardisierung

$$\chi^2 = 0,0$$

Er hat sich durch die Standardisierung nicht geändert, also wird durch Alter und Geschlecht kein Inhomogenitätseffekt bewirkt.

Bei den vorliegenden Untersuchungen über die Häufigkeit einer auf latenten Diabetes suspekten Stoffwechsellage der Familienangehörigen von Diabetikern ist eine solche Standardisierung nicht notwendig. Das Vergleichskollektiv war so gewählt, daß es in bezug auf Alter und Geschlecht mit dem erblich belasteten Kollektiv übereinstimmte.

Trotzdem wurden nicht nur die Ergebnisse der beiden Kollektive insgesamt, sondern auch nach dem Geschlecht in Gruppen aufgeteilt, verglichen, um einen eventuellen Einfluß der Geschlechtsverteilung auf die beobachtete Häufigkeit einer latenten Kohlenhydrattoleranzstörung zu erfassen.

B. ERGEBNISSE DER DURCHFÜHRTEN
INTRAVERNÖSEN TOLBUTAMIDTEST-UNTERSUCHUNGEN BEI
BLUTSVERWANDTEN FAMILIENANGEHÖRIGEN VON DIABETIKERN

a) Beschreibung der Untersuchungskol-
lektive des zum Testverfahren herangezogenen Krankengutes

Für die vorliegenden Untersuchungen über die Häufigkeit einer latenten Kohlenhydratstoffwechselstörung wurde ein Kollektiv von klinisch nicht manifest erkrankten Verwandten von Diabetikern benötigt, außerdem ein Vergleichskollektiv von Personen ohne erbliche Belastung, unter denen Frauen nicht auf Grund von Schwangerschaftskomplikationen oder der Geburt überschwerer Kinder prädiabetessuspekt sein durften. Beide Kollektive mußten in der Alters- und Geschlechtsverteilung übereinstimmen, um Einflüsse dieser Faktoren auf die Testresultate auszuschließen.

Zur Untersuchung der Verwandten von Diabetikern konnte nicht auf Patienten aus klinischem Krankengut zurückgegriffen werden; es mußten Angehörige der poliklinisch oder klinisch erfaßten Zuckerkranken herangezogen werden. Die organisatorischen und technischen sowie psychologischen Schwierigkeiten waren insofern groß, als es darauf ankam, Personen, die sich völlig gesund fühlten, von der Notwendigkeit einer klinischen Testuntersuchung zu überzeugen, die etwa eine Stunde in Anspruch nahm, einen Nüchternzustand voraussetzte, und mit einer Injektion verbunden war. Zunächst wurden 50 ehemalige Patienten der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätskliniken Mainz, deren Diabetes früher klinisch eingestellt worden war, sowie 250 der Diabetiker, die regelmäßig in der Diabetikerambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik kontrolliert werden, angeschrieben. Es wurde mitgeteilt, daß für blutsverwandte Familienangehörige

Gelegenheit bestehe, sich bei möglicherweise vorliegender erblicher Belastung auf das Vorliegen eines diabetischen Vorstadiums untersuchen zu lassen. Wir empfehlen eine solche Untersuchung wegen der gegebenenfalls bestehenden Möglichkeit einer rechtzeitigen diätetischen oder medikamentösen Prophylaxe zur Verhinderung oder Verzögerung der Manifestation dieser Krankheit. Der Erfolg dieses Schreibens war gering; es meldeten sich nur 15 Familienangehörige zur Testuntersuchung. Daraufhin wurde ein Teil der Verwandten der zuvor angeschriebenen Patienten aufgesucht, um sie von dem Wert der Untersuchung zu überzeugen. Diesmal gelang es, 46 Personen für die Untersuchung zu gewinnen. Weitere 14 Familienangehörige von Diabetikern verdanken wir der Vermittlung eines Gernsheimer Arztes. 10 Blutzuckerkurven stammten von Frauen, die sowohl erblich belastet als auch Mütter von Kindern mit einem Geburtsgewicht über 4500 g (Big-Baby-Mütter) waren; deswegen wurde bei ihnen die Untersuchung in der II. Medizinischen Klinik auf einen latenten Diabetes von der Universitäts-Frauenklinik (Dir. Prof. Dr. K. Thomsen) veranlaßt.

Im ganzen wurden 85 sich völlig gesund führende Blutsverwandte von Diabetespatienten untersucht. Es handelt sich um 40 Männer und 45 Frauen, deren Alter aus Tabelle 5 zu ersehen ist. Bei ihnen wurde durch Erhebung einer detaillierten Anamnese nach Symptomen einer Stoffwechsel- oder Lebererkrankung gefahndet. Sämtliche anamnestisch Befragten verneinten das Vorliegen übermäßigen Durstes, einer vermehrten Harnmenge oder eines Pruritus.

Besondere Aufschlüsse sind von einer Untersuchung der gesamten Verwandtschaft oder zumindest des größten Teils der blutsverwandten Familienangehörigen eines Diabetikers auf eine latent-diabetische Stoffwechsellaage zu erwarten.

Es gelang im Rahmen der Untersuchungsaktion, einige Familien nahezu vollständig zu erfassen. In ungefähr der Hälfte der Fälle konnten wir jedoch bloß einzelne Familienangehörige der Zuckerkranken untersuchen.

Der Grad der Verwandtschaft unserer Probanden zu ihren an Diabetes erkrankten Familienangehörigen geht aus Tabelle 6 hervor. Von 60 der von uns untersuchten 85 Probanden war ein Elternteil an Diabetes erkrankt, in 1 Fall beide Eltern. In 15 der Fälle war ein Großeltern-
teil Diabetiker, während nur in 7 Fällen eines der Geschwister unserer Versuchspersonen zuckerkrank war. In zwei Fällen war ein Geschwisternteil der Eltern erkrankt. 7 unserer Probanden hatten 2, 5 hatten 3 diabetische Verwandte. Die Registrierung dieser Probanden erfolgte jeweils nach dem Relationsgrad des Familienangehörigen, der dem Probanden verwandtschaftlich am nächsten stand. Eltern wurde hierbei der Vorrang vor Geschwistern gegeben.

Am vorliegenden Untersuchungsgut ist auffällig, daß der größte Teil der Testpersonen (76 unserer Probanden) aus Kindern oder Enkeln von Diabetikern bestand, während nur 7 Geschwister von Zuckerkranken zur Untersuchung gelangten. Dies wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Probanden lediglich indirekt über die klinisch bekannten Patienten angesprochen werden konnten. Die diabetisch erkrankten Eltern dürften ihre Kinder in weit stärkerem Maße zur Untersuchung angehalten haben, als das unter Geschwistern der Fall sein mag. Außerdem wird der Altersunterschied zwischen Eltern und Kindern, vor allem aber zwischen Großeltern und Enkeln in den meisten Fällen eine gleichzeitige Erkrankung an Diabetes, dessen Manifestationsfrequenz nach dem 40. Lebensjahr sprunghaft ansteigt (65), relativ selten beobachten lassen, während

unter Geschwistern öfters eine auffällige Übereinstimmung in bezug auf Krankheitsbeginn und Schweregrad der Stoffwechselstörung besteht (39).

Außer dem Verwandtschaftsgrad zu dem erkrankten Familienangehörigen interessierte die Art des vorliegenden Diabetes, da zugleich untersucht werden sollte, ob das Vorkommen eines latenten Diabetes in der Verwandtschaft von Zuckerkranken vom Manifestationstyp des Diabetes in der Familie mitbestimmt wird. In den meisten Fällen konnten wir anhand der Kartei der Diabetesambulanz und der klinischen Krankenblätter auf Grund der Angaben über den Zeitpunkt der Manifestation, des Gewichts und der Größe des Erkrankten, vor allem aber auf Grund seiner Einstellung auf orale Antidiabetika oder Insulin, den Diabetes-typ der manifest erkrankten Verwandten unserer Probanden dem jugendlichen oder dem Alterstyp zuordnen. In einigen Fällen allerdings, vor allem bei den Verwandten von nicht in den Mainzer Universitätskliniken behandelten Diabetikern, mußten wir die persönlichen Angaben der Probanden zur Hilfe nehmen. Die erhaltenen Angaben trugen auch zur Einordnung der unklaren Fälle bei.

Insgesamt war bei 53 der untersuchten 85 Familienangehörigen der nächste manifest erkrankte Diabetespatient ein Insulinmangeldiabetiker, in 32 Fällen ein Altersdiabetiker. In der Verwandtschaft der 12 von uns untersuchten Personen mit mehr als einem an Diabetes erkrankten Familienangehörigen ließen sich nur in einem Fall beide Diabetestypen nachweisen. Bei dem Diabetes der Schwester des von uns untersuchten Probanden handelte es sich um die jugendliche Form, während beim Bruder und der Cousine offensichtlich ein Altersdiabetes bestand. Er wurde deswegen zu den Verwandten der Altersdiabetiker gezählt.

Die Tatsache, daß wir eine größere Verwandtenzahl von Diabetikern des jugendlichen Typs untersuchen konnten, erklärt sich damit, daß diese mehr Interesse an der Untersuchung zeigten, weil ihre Kenntnisse von dieser Krankheit umfassender zu sein schienen. Zudem ist möglicherweise die Meinung verbreitet, daß der Altersdiabetes im Gegensatz zum Insulinmangeldiabetes nicht vererbt wird.

Das vorliegende Untersuchungsmaterial stammt zum weitaus größten Teil aus den Landgemeinden in der Umgebung von Mainz, und nicht aus der Stadt selbst, obwohl wir uns hauptsächlich an die Mainzer Diabetespatienten gewandt hatten. Möglicherweise ist die Landbevölkerung individueller interessiert, den Gesundheitszustand naher Familienangehöriger richtig einzuschätzen.

Das stoffwechselgesunde Vergleichskollektiv mußte in der Alters- und Geschlechtsverteilung den untersuchten 85 erblich mit Diabetes belasteten Personen entsprechen, durfte jedoch nicht auf Prädiabetes suspekt sein. Deswegen wurden bei den Versuchspersonen dieses Kollektivs erbliche Belastungsmomente (Diabetes, Morbus Cushing, Fettsucht, Gicht) und speziell bei den weiblichen außerdem prädiabetessuspekte Schwangerschaftskomplikationen durch anamnestiche Befragung ausgeschlossen.

Für die Altersstufen zwischen 20 und 60 standen uns klinische Patienten zur Verfügung, die sich zur Begutachtung oder zur Kontrolle nach früher absolvierter akuter Vorerkrankung in stationärer Beobachtung befanden. Bei ihnen waren Leberaffektionen durch serumanalytische Untersuchungen, zum Teil auch durch Biopsie, ausgeschlossen worden. Schwierigkeiten bereitete es, Patientinnen im Alter zwischen 40 und 50 Jahren zur Untersuchung zu gewinnen, die alle Voraussetzungen für das Vergleichskollektiv erfüllten.

Als adaequate Vergleichspersonen für die 10- bis 20-jährigen Familienangehörigen von Diabetikern standen keine Patienten aus klinischem Krankengut zur Verfügung. Aus diesem Grunde wurde der intravenöse Tolbutamidtest bei 6 Gymnasialschülerinnen und 6 Gymnasialschülern dieser Altersgruppe durchgeführt, die sich freiwillig zur Verfügung stellten und die von der Schulleitung sowie den Eltern dankenswerterweise die Erlaubnis zur Tolbutamidtest-Untersuchung erhalten hatten.

Insgesamt umfaßt das stoffwechselgesunde Vergleichskollektiv 78 Personen, davon 39 männliche und 39 weibliche. Wie aus Tabelle 5 zu ersehen ist, entsprechen sich die beiden Kollektive sowohl in der Alters- wie auch in der Geschlechtsverteilung. Lediglich bei den Frauen im Alter zwischen 41 und 50 Jahren findet sich zwischen den beiden Kollektiven eine kleine Differenz, die aber nicht zu statistisch nachweisbaren Unterschieden führt.

b) Vergleich des Ausfalls des Tolbutamidtests bei blutsverwandten Familienangehörigen von Diabetikern mit dem Ausfall bei erblich unbelasteten Kontrollpersonen

Bei einem Kollektiv von 85 Familienangehörigen von Diabetikern und einem Vergleichskollektiv von 78 erblich nicht mit Diabetes belasteten Stoffwechselgesunden, die hinsichtlich des Alters und des Geschlechts hinreichend übereinstimmen (Tabelle 5), wurde ein intravenöser Tolbutamidtest durchgeführt, der nach dem T_3 -Wert (88,89) und, um einen Vergleich mit ähnlichen Untersuchungen zu ermöglichen, auch nach UNGER und MADISON (160,161) ausgewertet wurde.

Bei der Auswertung nach dem T_3 -Wert (88,89) konnte bei 24 der insgesamt 85 Familienangehörigen von Zuckerkranken

eine Kohlenhydrattoleranzstörung im Sinne einer latent-diabetischen Situation aufgedeckt werden, während bei 61 Probanden die Blutzuckerkurve nach Tolbutamidbelastung normal verlief. Bei den 78 erblich unbelasteten Stoffwechselgesunden ergab sich in keinem Fall ein Anhalt für eine latente Kohlenhydrat-Toleranzstörung (Abb. 1). Die Ergebnisse wurden mit dem χ^2 -Test verglichen. Für χ^2 wurde der Wert

$$\chi^2 = 23,626$$

errechnet (Tabelle 11).

Der tabulierte Wert (26) für χ^2 bei 1 Freiheitsgrad und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 1\%$ beträgt 6,635. Da unser Wert größer ist, läßt sich statistisch sichern, daß bei Blutsverwandten von Diabetikern eine auf latenten Diabetes suspekta Stoffwechsellage häufiger ist als bei erblich nicht belasteten Personen.

Bei der Auswertung nach UNGER und MADISON (160,161) war der initiale Blutzuckerabfall bei 49 der insgesamt 85 Familienangehörigen von Diabetikern normal, bei 25 pathologisch, während er in 11 der Fälle zwischen 84 und 80 % des Nüchternblutzuckers betrug und deswegen nach UNGER und MADISON (160,161) zwar diabetes-suspekt war, aber nicht sicher eingeordnet werden konnte. Bei 71 der 78 Stoffwechselgesunden des Vergleichskollektivs bestand kein Anhalt für eine latent-diabetische Stoffwechsellage. Zwei Fälle mußten als latent-diabetisch beurteilt werden, während die restlichen 5 Blutzuckerkurven nach dem initialen Blutzuckerabfall nicht sicher eingeordnet werden konnten (Abb. 2).

Beim Vergleich der Ergebnisse mit Hilfe des χ^2 -Tests wurde für χ^2 der Wert

$$\chi^2 = 26,622$$

errechnet (Tabelle 12).

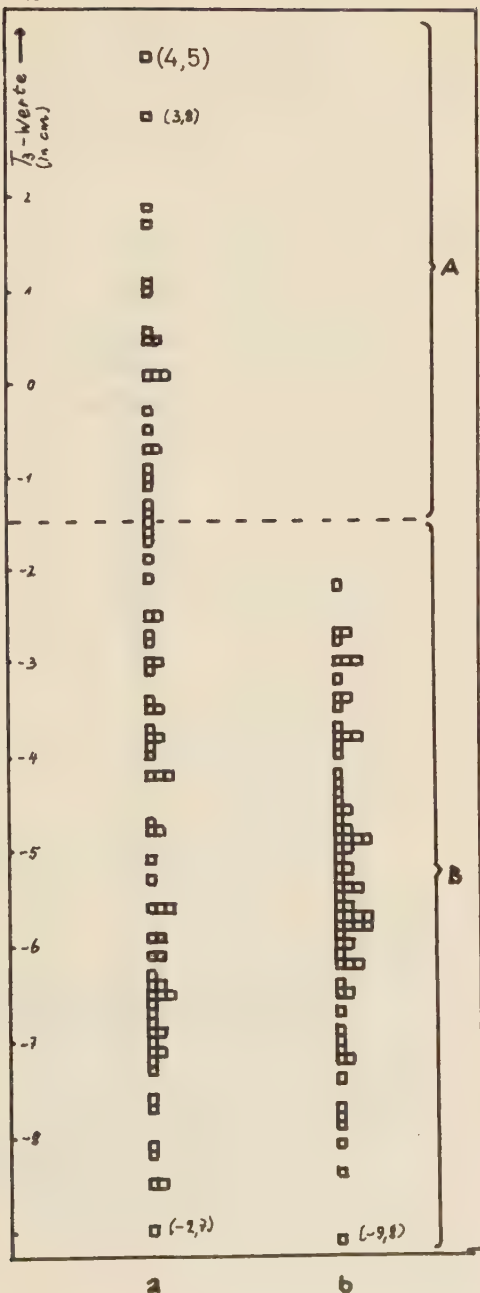


Abb. 1 :

Die T_5 -Werte des Tolbutamid-
testes (Länge u. Knick) bei
85 mit Diabetes mellitus erb-
lich belasteten Personen (a) u.
bei 79 unbelasteten Personen (b)

A: pathologischer Bereich
(latenter Diabetes)

B: Normbereich

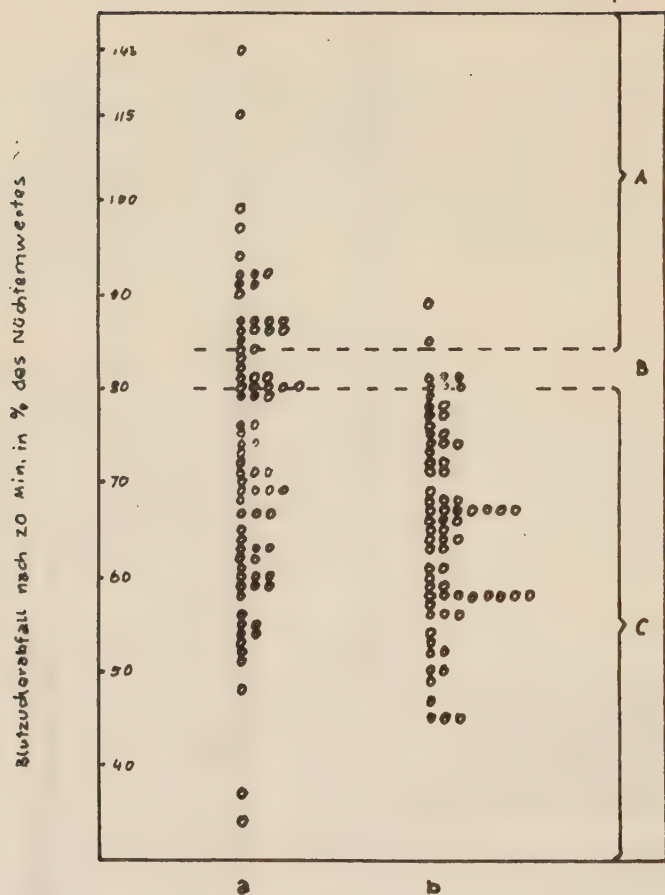


Abb. 2:

Die Blutzuckerwerte 20 Min. nach Tolbutamidbelastung in % des Nüchternblutzuckerwertes bei 85 mit Diabetes belasteten Personen (a) und bei 79 unbelasteten Personen (b)

A: latenter bzw. manifester Diabetes

B: mutmasslich diabetisches Stoffwechselverhalten, aber nicht sicher einstuftbar (Unger u. Madison)

C: Normbereich

Da bei der Auswertung nach UNGER und MADISON (160,161) drei Einstufungen des initialen Blutzuckerabfalls möglich sind, ist die Anzahl der Freiheitsgrade

$$f = 2$$

Der tabulierte Wert für χ^2 bei 2 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 1 \%$ beträgt 9,210 (26). Das gehäufte Auftreten einer auf latenten Diabetes suspekten Stoffwechsellage, beurteilt nach dem initialen Blutzuckerabfall entsprechend der Kriterien von UNGER und MADISON (160,161), ist also bei der Gesamtheit unseres Untersuchungsgutes ebenfalls statistisch zu sichern.

c) Beeinflussung der erhaltenen

Untersuchungsergebnisse durch Geschlechts- und Altersfaktoren sowie Verwandtschaftsgrad und Diabetestyp des Bezugsfalls

1. Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung der von uns untersuchten Kollektive

Um einen möglichen Einfluß des Geschlechts auf die Beobachtung einer Manifestationshäufigkeit einer latenten Kohlenhydrattoleranzstörung zu erfassen, wurde χ^2 auch für die männlichen und weiblichen Versuchspersonen getrennt berechnet.

Von den 40 männlichen Familienangehörigen hatten 25 einen normalen und 15 einen pathologischen T_3 -Wert. Im Gegensatz dazu bestand bei keinem der 39 männlichen Stoffwechselgesunden ein Anhalt für eine latent-diabetische Stoffwechsellage. Beim Vergleich der Ergebnisse wurde für χ^2 der Wert

$$\chi^2 = 15,697$$

errechnet (Tab. 11). Da dieser Wert über dem tabulierten

Wert liegt, ist auch bei den Männern unseres Untersuchungsgutes die beobachtete Häufung einer latenten, diabetessuspekten Kohlenhydrattoleranzstörung signifikant.

Nach der Auswertungsmethode von UNGER und MADISON (160, 161) war bei 18 der 40 männlichen Familienangehörigen von Diabetikern der initiale Blutzuckerabfall normal, bei 14 war er pathologisch, während er in 8 Fällen nicht eindeutig zu bewerten war. Bei den 39 erblich unbelasteten männlichen Vergleichspersonen war der initiale Blutzuckerabfall 36-mal normal, einmal pathologisch und zweimal fraglich pathologisch. Der χ^2 -Wert betrug

$$\chi^2 = 20,856 \quad (\text{Tab. 12}).$$

Das gehäufte Auftreten eines latenten Diabetes in diesem Teilkollektiv, beurteilt nach UNGER und MADISON (160,161), ist somit gleichfalls statistisch gesichert.

Bei den 45 Frauen mit erblicher Belastung wurde nach der Auswertungsmethode von LANGE und KNICK (88,89) in 9 Fällen eine latente Kohlenhydrattoleranzstörung aufgedeckt, während bei keiner der 39 weiblichen Vergleichspersonen ein Anhalt für eine Stoffwechselstörung bestand. Der Wert für χ^2 betrug

$$\chi^2 = 6,770 \quad (\text{Tab. 11})$$

Auch dieser Wert ist größer als 6,635, der tabulierte Wert für die Signifikanz von χ^2 bei 1 Freiheitsgrad, so daß der Unterschied zwischen den beiden Teilkollektiven statistisch gesichert ist.

Nach den Kriterien von UNGER und MADISON (160,161) bestand bei 31 der 45 weiblichen Blutsverwandten von Diabetikern kein Anhalt für eine pathologische Stoffwechsellaage, 11-mal wurde eine latente Kohlenhydrattoleranzstörung aufgedeckt

und 3 der Blutzuckerkurven konnten nicht klar eingeordnet werden. Bei den 39 unbelasteten weiblichen Stoffwechselgesunden ließen sich ebenfalls 3 Blutzuckerkurven nicht sicher beurteilen, 35-mal war der initiale Blutzuckerabfall normal und einmal pathologisch. Der χ^2 -Wert betrug

$$\chi^2 = 8,186 \text{ (Tab.12).}$$

Dieser Wert ist kleiner als 9,210, die Grenze für eine statistische Signifikanz bei 2 Freiheitsgraden, er ist jedoch größer als 5,991, der tabulierte Wert für die statistische Auffälligkeit (26). Die Häufigkeit einer nach der Auswertungsmethode von UNGER und MADISON (160,161) definierten latent-diabetischen Stoffwechsellage bei den erblich belasteten Frauen unseres Untersuchungsgutes ist also statistisch auffällig bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 %.

Unabhängig von der Auswertungsmethode fällt auf, daß ein auf latenten Diabetes suspekter Befund bei männlichen Verwandten von Zuckerkranken in unserem Krankengut häufiger festzustellen war als bei den weiblichen. Die beobachtete Häufung einer latenten Kohlenhydrattoleranzstörung ist jedoch auch in den Teilkollektiven statistisch gesichert bzw. bei den Frauen nach Auswertung des initialen Blutzuckerabfalls zumindest statistisch auffällig.

2. Berücksichtigung der Altersverteilung der untersuchten Blutsverwandten von Zuckerkranken

Wie zuvor erwähnt, ist das Auftreten des Diabetes mellitus ausgeprochen altersabhängig. Es wurde deshalb untersucht, ob auch ein auf eine latent-diabetische Stoffwechsellage verdächtiger Befund bei den von uns untersuchten Verwandten von Diabetikern im Alter häufiger wird.

Beim Aufteilen in hinreichend homogene Altersgruppen gleichen Geschlechts ergaben sich allerdings nur sehr kleine Teilkollektive, für welche die Anwendung eines statistischen Tests nicht in Frage kam. Wir beschränken uns deswegen darauf, lediglich die einzelnen Fallzahlen anzugeben (Tab. 13 und 14).

Von den 19 männlichen Familienangehörigen von Diabetikern im Alter zwischen 10 und 30 Jahren war der T_3 -Wert (88,89) und der initiale Blutzuckerabfall 3-mal pathologisch, während von den 11 erblich belasteten männlichen Personen über 40 Jahren 8 einen pathologischen T_3 -Wert und 7 einen pathologischen Blutzuckerabfall hatten.

Bei den 19 Frauen zwischen 10 und 30 Jahren war der T_3 -Wert und der initiale Blutzuckerabfall in 2 Fällen pathologisch, bei den elf 30- bis 40-jährigen war in 2 Fällen der T_3 -Wert und in 4 Fällen der initiale Blutzuckerabfall pathologisch. Bei 5 der 15 Frauen über 40 Jahren wurde sowohl nach LANGE und KNICK (88,89) wie auch nach UNGER und MADISON (160,161) eine latent-diabetische Stoffwechsellage aufgedeckt. Bei den beiden Frauen dieser Altersgruppe, die älter als 50 Jahre und jenseits des Klimakteriums waren, lag eine latent-diabetische Situation vor.

Aus diesen Zahlenangaben ist zu ersehen, daß die Häufigkeit einer diabetessuspekten Stoffwechsellage in unserem Untersuchungsmaterial zumindest bei den Männern im Alter auffallend zunimmt. Bei den von uns untersuchten Frauen war zwar auch eine gewisse Altersabhängigkeit festzustellen, aber nicht in gleichem Maße. Leider hatten wir keine Gelegenheit, eine größere Anzahl von Frauen der Altersstufen nach der Menopause zu untersuchen.

Die graphische Darstellung der T_3 -Werte der von uns untersuchten Angehörigen von Diabetespatienten in Abhängigkeit vom Lebensalter (Abb. 3) läßt erkennen, daß in jugendlichem Alter ein niedriger T_3 -Wert gehäuft auftritt, während er mit zunehmendem Alter höheren und damit pathologischen Werten zustrebt. Analog zu diesem Verhalten des T_3 -Wertes nimmt der initiale Blutzuckerabfall (20-Minuten-Wert nach UNGER und MADISON) nach intravenöser Tolbutamidbelastung im höheren Lebensalter ab (Abb. 4). Es kann daraus geschlossen werden, daß bei einem Untersuchungsgut höherer Altersstufen häufiger eine latent-diabetische Stoffwechsellage anzutreffen ist.

3. Die Rolle des Verwandtschaftsgrades bei dem untersuchten Angehörigen zu dem Diabetiker in der Familie

Es war naheliegend, außer dem Einfluß des Geschlechts und des Alters auf die Häufigkeit der Beobachtung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage auch den Einfluß des Verwandtschaftsgrades der von uns getesteten Personen zu ihren an Diabetes erkrankten Angehörigen zu prüfen, da sein Einfluß auf die Manifestation des Diabetes schon häufig untersucht worden ist (39,40,46,47,48,49,50,51,148). Die durch Aufteilung nach dem Grad der Verwandtschaft erhaltenen Untergruppen waren so unterschiedlich, daß kein statistischer Test angewandt werden konnte. Wir müssen uns in diesem Punkt auf die deskriptive Darstellung der Ergebnisse beschränken. Da sich die Einstufung der Tolbutamidbelastungen nach dem T_3 -Wert und nach dem initialen Blutzuckerabfall (160,161) in der grundsätzlichen Aussage völlig entsprechen, wie die vorangegangenen Untersuchungen belegt haben, geben wir im folgenden für diese Beziehung nur noch die mit dem T_3 -Wert nach LANGE und KNICK (88,89) erhaltenen Ergebnisse an (Tab. 15).

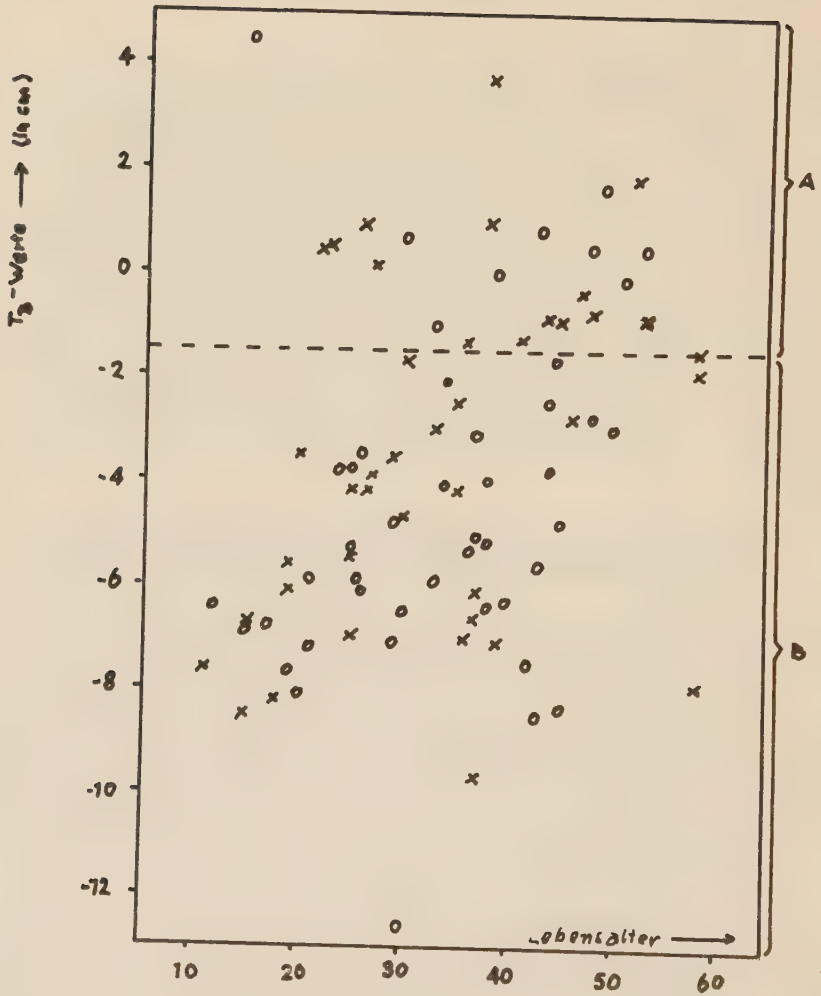


Abb: 3

Abhängigkeit des T_3 -Wertes des Talikutamidtestes
(Lange u. Knick) vom Lebensalter bei 85 mit Diabetes
erblich belasteten Personen

(x : männlich, o : weiblich)

A : pathologischer Bereich (latenter Diabetes)

B : Normbereich

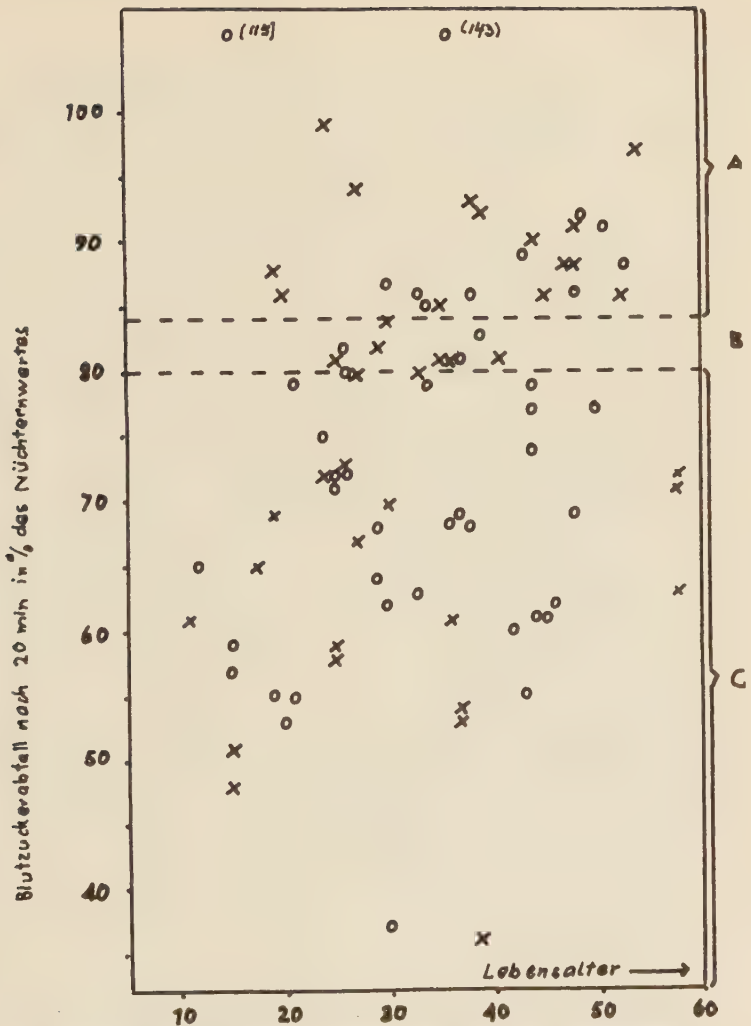


Abb. 4:

Der Blutzuckeranstieg 20 min. nach 25g oraler Glukosebelastung in % des Nüchternblutzuckerwertes in Abhängigkeit vom Lebensalter bei 85 erblich belasteten Personen (x : männlich, o : weiblich)

A : latenter bzw. manifestes Diabetes

B : mutmaßlich diabetisches Stoffwechselverhalten, aber nicht sicher einstuftbar (Unger u. Madison)

C : Normbereich

Von den 61 untersuchten Versuchspersonen, bei denen ein Elternteil der nächste manifest an Diabetes erkrankte Angehörige war, wurde in 14 Fällen eine latent-diabetische Stoffwechsellage aufgedeckt.

Erwähnenswert ist, daß bei einer unserer Versuchspersonen sowohl Vater wie Mutter manifest an Diabetes erkrankt waren; es handelte sich bei beiden um einen typischen Insulinmangeldiabetes. Die von uns mit dem intravenösen Tolbutamidtest kontrollierte Tochter war 30 Jahre alt, wog 58 kg und war 1,64 m groß. Die Tolbutamidbelastung war sowohl nach dem T_z -Wert (88,89) wie auch nach UNGER und MADISON (160,161) als normal einzustufen. Auffällig war jedoch, daß der T_z -Wert -12,6 cm betrug, ein durchaus ungewöhnlicher und für das bisherige Beobachtungsmaterial einmalig niedriger Wert. Der Blutzucker betrug 20 Minuten nach Tolbutamidbelastung 37 % des Nüchternwertes, der mit 80 mg% unauffällig war. 30 Minuten nach der Injektion betrug die Blutzuckerkonzentration sogar bloß 26 % des Nüchternwertes. Es war nicht verwunderlich, daß zur Zeit dieser niedrigen Werte hypoglykämische Symptome wie starker Schweißausbruch und große Schläfrigkeit auftraten. Der Testverlauf brauchte nicht unterbrochen zu werden, da der Blutzucker anschließend wieder anstieg und eine Stunde nach Tolbutamidbelastung 53 mg% betrug. Dieser Wiederanstieg am Ende der ersten Stunde spricht gegen das Vorliegen eines Inselzelladenoms (30). Es scheint sich bei der Probandin um einen sogenannten funktionellen Hyperinsulinismus (30) zu handeln, wie er in vordiabetischen Phasen angetroffen wird (30). Spätere Kontrollen dieser Patientin sind vorgesehen. Leider hat sich der 18-jährige Bruder der Untersuchten nicht zu einer Stoffwechselkontrolle bereiterklärt, so daß offen bleibt, ob bei ihm ein ähnlicher Blutzuckerabfall nach Tolbutamidbelastung zu beobachten ist.

Im Verhältnis zur Fallzahl der eben beschriebenen Gruppe sind die 3 übrigen Untergruppen wesentlich kleiner. Von 15 untersuchten Enkeln von Diabetikern hatten 5 einen pathologischen Blutzucker Verlauf nach Tolbutamidbelastung. Auffallend hoch ist mit 5 pathologischen Testkurven die Häufigkeit eines latent-diabetischen Stoffwechselverhaltens bei den 7 Geschwistern von Diabetikern. Die 2 Versuchspersonen, bei denen ein Geschwisternteil der Eltern an Diabetes erkrankt war, hatten einen normalen T_z -Wert.

Aus den erhaltenen Ergebnissen können kaum Schlüsse auf den Erbgang des Diabetes mellitus gezogen werden. Der Verdacht auf eine diabetische Stoffwechsellaage ist jedoch offensichtlich bei den Geschwistern von Zuckerkranken unseres Untersuchungsmaterials häufiger als in den übrigen 3 Untergruppen gegeben. Diese Häufung kann allerdings auch unabhängig vom Verwandtschaftsgrad auf das Alter der Versuchspersonen zurückzuführen sein; es waren 4 der Geschwister der Diabetiker mit pathologischem T_3 -Wert über 40 Jahre und die 5. pathologische Blutzuckerkurve stammte von einer Versuchsperson im Alter zwischen 31 und 40 Jahren. Die normalen T_3 -Werte stammen von einer 26-jährigen und einer über 40 Jahre alten Versuchsperson. Die verhältnismäßig große Anzahl von pathologischen T_3 -Werten in dieser Gruppe ist möglicherweise durch das höhere Alter der Diabetikergeschwister unseres Untersuchungsgutes vorgetäuscht, da die Häufigkeit der Beobachtung einer Kohlenhydrattoleranzstörung altersabhängig ist.

4. Bezug auf den Diabetesmanifestationstyp in der Familie

Als weiterer Faktor, der eventuell Einfluß auf die Häufigkeit der Beobachtung einer latent-diabetischen Stoffwechsellaage in unserem Untersuchungsgut haben könnte, kam die Form des manifesten Diabetes in der Familie in Betracht.

Auf Grund der Kartei der Diabetesambulanz der I. Medizinischen Klinik und des Krankenblattarchivs der II. Medizinischen Klinik, sowie nach Angaben der von uns untersuchten Familienangehörigen stuften wir den Diabetestyp in der Familie von 53 der von uns untersuchten Verwandten als Insulinmangeldiabetes und in der Familie der übrigen 32 als Altersdiabetes ein.

In der ersten Gruppe waren 15 der T_3 -Werte pathologisch, in der zweiten Gruppe 9 (Tab. 16). Diese Ergebnisse wurden mit dem χ^2 -Test verglichen. Der Wert für χ^2 betrug

$$\chi^2 = 0,0 \text{ (Tab.16).}$$

Auf Grund dieses Wertes für χ^2 muß die Null-Hypothese angenommen werden, d.h. die Häufigkeit einer latent-diabetischen Stoffwechsellaage bei den von uns untersuchten Verwandten von Zuckerkranken ist nicht abhängig von dem Manifestationstyp des Diabetes des Bezugsfalles.

Die beiden nach der Art des Diabetes in der Verwandtschaft getrennten Teilkollektive stimmten weder in bezug auf das Geschlecht noch auf das Alter überein. Es hätte langjähriger Untersuchungen und Nachuntersuchungen bedurft, um zwei in bezug auf diese beiden Faktoren befriedigend übereinstimmende Teilkollektive zu erhalten, ganz abgesehen davon, daß durch Selektion das Gesamtergebnis unter Umständen verfälscht worden wäre.

Um trotzdem einen das Resultat verändernden Inhomogenitätseffekt auszuschließen, der durch unterschiedliche Geschlechts- und Altersverteilung ohne weiteres bewirkt werden könnte, haben wir zunächst die nach Art des Diabetes getrennten Teilkollektive noch in eine männliche und eine weibliche Untergruppe aufgeteilt und für Männer und Frauen getrennt den χ^2 -Test durchgeführt.

Sowohl im männlichen wie auch im weiblichen Teilkollektiv betrug der Wert für χ^2

$$\chi^2 = 0,0 \text{ (Tab.16).}$$

In den in bezug auf das Geschlecht übereinstimmenden Untergruppen läßt sich also statistisch ebenfalls kein Einfluß der Diabetesmanifestationsform in der Familie auf die Häufigkeit der Beobachtung eines pathologischen Tolbutamidtests in der Blutsverwandtschaft nachweisen. Durch die unterschiedliche Geschlechtsverteilung wird somit kein Inhomogenitätseffekt bewirkt.

Zur Ausschaltung des Alterseinflusses wurde die schon beschriebene Standardisierung vorgenommen. Das gesamte Kollektiv der blutsverwandten Familienangehörigen von Zuckerkranken wurde nach Alter und Geschlecht, und die hinsichtlich des Geschlechts einheitlichen Untergruppen nach dem Alter standardisiert.

Sowohl für das gesamte Kollektiv wie auch für das männliche und weibliche Teilkollektiv betrug nach der Standardisierung der χ^2 -Wert wieder

$$\chi^2 = 0,0 \text{ (Tab. 16).}$$

Es besteht somit kein Inhomogenitätseffekt auf Grund der unterschiedlichen Altersverteilung, der das Fehlen einer Abhängigkeit der Beobachtungshäufigkeit pathologischer Tolbutamidtest-Kurven vom Manifestationstyp des Diabetes mellitus in der Familie vortäuschen könnte.

III. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

FAJANS und CONN (28,31) berichten in früheren Diabetes-Detection-Studien über eine Häufung des latenten Diabetes mellitus in der Verwandtschaft von Zuckerkranken. Sie untersuchten insgesamt 533 klinisch gesunde Familienangehörige mit einem Durchschnittsalter von 37,5 Jahren und außerdem 127 nicht auf Prädiabetes suspekten Stoffwechselgesunden mit dem Standard-Glucose-Toleranz-Test.

Bei 436 (79 %) der Familienangehörigen bestand kein Anhalt für eine Stoffwechselstörung, bei 98 (18 %) bestand ein latenter Diabetes, während bei 19 (3 %) der Blutzuckerkurven ein Diabetes zwar wahrscheinlich war, aber nicht diagnostisch gesichert werden konnte. Von dem klinisch gesunden Vergleichskollektiv war nur 1 Fall latent-diabetisch und 1 Fall nicht eindeutig zu bewerten.

Bei 393 der Familienangehörigen und bei 105 der nicht auf Prädiabetes suspekten Vergleichspersonen, bei denen auf Grund des Ergebnisses des Standard-Glucose-Toleranz-Tests kein Anhalt für eine latent-diabetische Stoffwechsellage bestand, war zusätzlich eine Cortison-Glucose-Belastung durchgeführt worden, die bei 103 (26 %) der Verwandten von Diabetikern trotz normalen Standard-Glucose-Toleranz-Tests eine diabetische Stoffwechselstörung aufdeckte, während dies im unverdächtigen Kollektiv nur viermal (4 %) der Fall war. Ein pathologischer Ausfall des Cortison-Glucose-Toleranz-Tests war mit zunehmendem Alter wesentlich häufiger.

Mit den Ergebnissen von FAJANS und CONN (28,31) stimmen die unseren insofern überein, als auch bei unserem Untersuchungskollektiv von erblich unbelasteten Stoffwechselgesunden eine latente Stoffwechselstörung nach dem

Bewertungsverfahren von UNGER und MADISON (160,161) äußerst selten war, bzw. nach der T_3 -Auswertungsmethode (88,89) überhaupt in keinem Fall zu sichern war. In unserem Kollektiv von Blutsverwandten von Diabetikern war nach Tolbutamidbelastung ebenso wie in dem von FAJANS und CONN (28,31) mit dem Glucose-Toleranz-Test untersuchten Kollektiv ein latent-diabetisches Stoffwechselverhalten signifikant häufiger. Der Prozentsatz der nach intravenöser Tolbutamidbelastung pathologischen Blutzuckerkurven unseres Untersuchungsgutes liegt mit 28 % über dem von FAJANS und CONN (28,31) mit dem Standard-Glucose-Toleranz-Test ermittelten Wert von 18 %. Der mit dem Cortison-Glucose-Toleranz-Test zu ermittelnde Prozentsatz dürfte dagegen höher sein, da er bereits bei einem Kollektiv, daß nach Glucosebelastung völlig normal reagierte, in 26 % pathologisch ausfiel. Die klinische Wertigkeit der mit verschiedenen Stoffwechseltests gewonnenen Resultate dürfte unterschiedlich sein. Jedes der angewandten Testverfahren (Standard-Glucose-Toleranz-Test, Cortison-Glucose-Toleranz-Test, intravenöser Tolbutamidtest) erfaßt auf andere Weise mögliche diabetische Stoffwechselanomalien.

POTE et al. (124) vergleicht den Ausfall des intravenösen Tolbutamidtests, des Standard-Glucose-Toleranz-Tests und des Cortison-Glucose-Toleranz-Tests bei 77 auf Prädiabetes suspekten Personen mit dem Ausfall bei 45 nicht suspekten. Zu dem ersten Kollektiv gehören im Gegensatz zu den Untersuchungen von FAJANS und CONN (28,31) und unseren eigenen nicht nur Verwandte von Zuckerkranken, sondern auch Mütter von Kindern mit zu hohem Geburtsgewicht (Big-Baby-Mütter) und deren Familienangehörige. Der intravenöse Tolbutamidtest war bei 16 (21 %), der Standard-Glucose-Toleranz-Test bei 15 (19 %) und der Cortison-Glucose-Toleranz-Test bei 23 (30 %) von 77 suspekten Personen pathologisch. Bei den 45 unbelasteten

Vergleichspersonen fiel der intravenöse Tolbutamidtest 6-mal (13 %), der Standard-Glucose-Toleranz-Test 8-mal (18 %) und der Cortison-Glucose-Toleranz-Test 9-mal (20 %) pathologisch aus.

Bei den Untersuchungen von POTE (124) ist der Unterschied in der beobachteten Häufigkeit eines latent-diabetischen Verhaltens zwischen dem auf Prädiabetes suspekten Kollektiv und den unbelasteten Stoffwechselgesunden nicht so groß wie bei den Untersuchungen von FAJANS und CONN (28,31) oder den unsrigen. Es ist möglich, daß dies auf das inhomogene Untersuchungsmaterial von POTE (124) zurückzuführen ist.

OBERDISSE (110,111) untersuchte ein Kollektiv von 109 Frauen, die "anamnestische oder sonstige Symptome aufwiesen, die auf einen prädiabetischen Zustand verdächtig sind". Dieses Kollektiv war unterteilt in eine "hochsuspekte" Untergruppe von 41 Frauen mit Diabetes in der Familienanamnese oder mit Kindern mit einem Geburtsgewicht über 4500 g, und eine "suspekte" Untergruppe von 68 Frauen, die auf Grund von Tot- oder Frühgeburten ungeklärter Genese und anderen, von HOET (56,57) angegebenen Symptomen verdächtig auf das Vorliegen eines Prädiabetes waren. Bei dem gesamten Kollektiv wurde eine Glucose- und eine kombinierte Cortison-Glucose-Belastung durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit denen eines Vergleichskollektivs von 31 gesunden, nicht graviden Frauen ohne Symptomen, die auf einen Prädiabetes hinweisen können", verglichen. Außerdem wurden die auf Prädiabetes verdächtigen Frauen mit einem intravenösen Tolbutamidtest untersucht. Die Ergebnisse dieses Tests wurden mit denen eines Normalkollektivs von 79 nichtgraviden Frauen verglichen, die "nach Maßgabe der Glucose- und Cortison-Glucose-Belastung eine normale Kohlenhydrattoleranz aufwiesen". Zum Vergleich wurde nicht, wie von den anderen

Autoren die Anzahl der pathologischen Blutzuckerkurven herangezogen, sondern die für das gesamte Kollektiv berechneten Standardabweichungen. OBERDISSE (110,111) kommt daraufhin zu dem Ergebnis, daß es nicht möglich ist, mit dem intravenösen Tolbutamidtest "zwischen Gesunden und dem auf Prädiabetes verdächtigen Personenkreis zu unterscheiden, was mit der Glucose- und Cortison-Glucose-Belastung (mit Einschränkung) möglich ist". Der auf Grund der anamnestischen Symptome vermutete Unterschied zwischen "suspekten" und "hochsuspekten" Zuständen kommt nach OBERDISSE (110,111) bei keinem der 3 Belastungstests zum Ausdruck.

Wir sind der Ansicht, daß es mit keinem der Diabetes-Suchtests möglich ist, zwischen Gesunden und dem auf Prädiabetes verdächtigen Personenkreis zu unterscheiden, da ja der Prädiabetes dadurch ausgezeichnet ist, daß er vor der wie auch immer erfaßbaren Störung des Kohlenhydratstoffwechsels besteht (61,101). Es ist lediglich möglich, mit einem der Belastungstests aus dem auf Prädiabetes verdächtigen Personenkreis diejenigen zu identifizieren, bei denen eine auf latenten Diabetes suspekte Stoffwechselanomalie besteht. Der verschieden hohe Prozentsatz latenter metabolischer Störungen, den die einzelnen Belastungstests aufzudecken vermögen, ist bedingt durch Unterschiede in der Spezifität, d.h. der Fähigkeit, eine nicht gestörte Stoffwechsellage auszuschließen, sowie durch unterschiedliche Empfindlichkeit. Wir halten den intravenösen Tolbutamidtest auf Grund der in der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Resultate für empfindlicher als die resorptionsabhängigen oralen Glucose-Belastungstests und für spezifischer als die mit den diabetogenen Glucocorticoiden sensibilisierten Testverfahren. Der klinische Beweis für das Zutreffen der Verdachtsdiagnose "subklinischer Diabetes" kann natürlich erst nach Jahren erbracht werden, wenn feststeht, daß ein latenter Diabetes im weiteren Verlauf manifest geworden ist.

Daß in unserem genetisch belasteten Kollektiv bei Männern ein latent-diabetisches Stoffwechselerverhalten häufiger ist, als bei Frauen, stimmt mit den Untersuchungsergebnissen von POTE (124) überein, der bei 11 (28 %) der von ihm untersuchten 39 Männer und bei 11 (13 %) von 83 Frauen mit Hilfe des intravenösen Tolbutamidtests einen latenten Diabetes aufgedeckt hat.

Geht man davon aus, daß ein latenter Diabetes voraussichtlich innerhalb der nächsten fünf Jahre manifest wird (63), so ist anzunehmen, daß die Geschlechtsverteilung des latenten Diabetes der des manifesten etwa entspricht. Dieser ist bis zum 50. Lebensjahr bei Männern häufiger als bei Frauen (14). Da unser Untersuchungsgut mit zwei Ausnahmen jüngere Probanden umfaßt, entspricht das Ergebnis dem zu erwartenden. Nach dem 50. Lebensjahr steigt allerdings die Anzahl der weiblichen Diabetiker sprunghaft gegenüber der Anzahl der männlichen an, wofür die durch das Klimakterium verursachte Labilitätsphase der hormonal-vegetativen Korrelation angeschuldigt wird (14).

Auch die größere Häufigkeit einer latent-diabetischen Stoffwechsellage im Alter entspricht den Beobachtungen beim manifesten Diabetes, dessen Frequenz jenseits des 40. Lebensjahres rapide ansteigt (12,13,66).

Untersuchungen über den Einfluß der Diabetesform auf die Häufigkeit der Beobachtung einer latent-diabetischen Stoffwechsellage in einem genetisch belasteten Krankengut sind unseres Wissens nicht veröffentlicht worden. Jedoch scheint auf Grund von Ergebnissen der Familienforschung gesichert zu sein, daß sowohl die Altersform wie auch die jugendliche Form des Diabetes auf einer einheitlichen Erbanlage beruhen (51,39,40). Dies könnte dafür sprechen, daß der Diabetestyp des Bezugsfalles keinen Einfluß auf die Häufigkeit der Ausprägung eines latenten Diabetes hat.

IV. Zusammenfassung

Der intravenöse Tolbutamidtest wurde bei 40 männlichen und 45 weiblichen, klinisch gesund erscheinenden blutsverwandten Familienangehörigen von Diabetikern verschiedener Manifestationstypen im Alter zwischen 10 und 60 Jahren, sowie bei einem in der Alters- und Geschlechtsverteilung übereinstimmenden Vergleichskollektiv von 78 klinisch Stoffwechselgesunden durchgeführt. Die Blutzuckerwerte wurden enzymatisch (Glucoseoxydase-Peroxydase-Reaktion) bestimmt. Die Tolbutamidtest-Kurven wurden sowohl mit der T_3 -Wert-Methode nach LANGE und KNICK (88, 89) wie auch nach dem initialen Blutzuckerabfall (160,161) ausgewertet. Nach beiden Methoden wurde mit dem χ^2 -Test sowohl bei dem gesamten Kollektiv der Blutsverwandten von Diabetikern wie auch in dem männlichen Teilkollektiv signifikant häufiger eine diabetessuspekte latente Kohlenhydratstörung beobachtet als bei den erblich unbelasteten Stoffwechselgesunden. Bei dem weiblichen Teilkollektiv wurde ein pathologischer T_3 -Wert ebenfalls signifikant häufiger gefunden, während der initiale Blutzuckerabfall nach UNGER und MADISON (160,161) nur statistisch auffällig häufiger pathologisch war, als bei dem stoffwechselgesunden Vergleichskollektiv.

Bei den untersuchten männlichen Familienangehörigen war eine latente Kohlenhydrattoleranzstörung häufiger als bei den weiblichen, bei den älteren Individuen häufiger als bei den jüngeren. Ein Einfluß des Grades der Verwandtschaft zum diabetischen Familienangehörigen konnte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Abhängigkeit der Beobachtungshäufigkeit pathologischer Tolbutamidtest-Kurven vom Manifestationstyp des Diabetes mellitus in der Familie bestand nicht.

V. Literaturverzeichnis

1. ALWAY, A.E., E.M.WATSON: Influence of rate of emptying of stomach upon character of blood sugar tolerance curve.
Amer.J.Digest. Dis. 17 (1950), 710
2. ASCHNER, B., G.ENGELMANN: Konstitutionspathologie in der Orthopädie.
Wien und Berlin 1928
Zit. nach Hanhart (47)
3. BARRETO, H.P.B., L.RECANT: Tolbutamide studies in prediabetics.
Ann.N.Y. Acad.Sc. 74 (1959), 80
4. BARTELHEIMER, H.: Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel.
Erg.inn.Med. 59 (1940), 595
5. BEARN, A.G., B.H. BILLING, S.H.SHERLOCK: Response on the liver to insulin; hepatic vein catheterization studies in man.
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. VI: Hormonal factors in carbohydrate metabolism.
London 1953, p.250
6. BELSER, F.G.: Valeurs normales des glycémies à jeun par le dosage enzymatique du glucose.
Méd. et Hyg. 21 (1963), 512
7. BELSER, F.G., W. BERGER: Der diagnostische Wert des intravenösen Tolbutamidtests.
Schweiz.med.Wschr. 94 (1964), 1818
8. BENEDICT, J.: Diabetes bei Zwillingen.
Orv. hétil. 82 (1938), 1038
9. BERGQUIST, N.: The influence of pregnancy on diabetes.
Acta endocr. 15 (1954), 166
10. BERINGER, A., E.KEIBL: Untersuchungen mit den blutzuckersenkenden Sulfonamiden beim Menschen und beim Versuchstier.
Wien.med.Wschr. 106 (1956), 792
11. BERINGER, A., H. THALER: Zur oralen Diabetesbehandlung
Med.Welt 50 (1959), 41

12. BERTRAM, F.: Stoffwechsel der Kohlenhydrate
In: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels
und der Stoffwechselkrankheiten, Stuttgart,
2. Auflage 1957, p.287
13. BERTRAM, F.,H. OTTO: Die Zuckerkrankheit
Stuttgart 1963
14. BLÖCH, J.: Klinik des Diabetes, Vorkommen, Vererbung,
Konstitution
In Boller, R.: Diabetes mellitus
Wien und Innsbruck 1950, p. 175
15. BOUDOIN, A.: Etude sur quelques glycémies:
La glycémie expérimentale
Paris 1909
16. BÜRGER, M.: Diabetische Angiopathie.
3. Kongreß der Internationalen Diabetes-Ver-
einigung, Düsseldorf 1958, p. 124
17. BUNCE, A.H., M.S. DOUGHERTY: Diabetes mellitus in twins
J.Amer.Med.Ass. 92 (1929), 52
18. CAMERINI-DÁVALOS, R.A., J.B. CAULFIELD, S.B. REES, O.I.
CASTANEDA, S. NALDJIAN, A. MARBLE: Preliminary
observations on subjects with prediabetes.
Diabetes 12 (1963), 508
19. CAMPBELL, G.D.: Diabetes in Asians and AFRICANS in
and around Durban.
S. Afr. Med. J. 37 (1963), 1195
20. CANTANI: Der Diabetes mellitus.
Berlin 1877
Zit. nach H. SECKEL (138)
21. CONN, J.W.: The prediabetic state in man.
Diabetes 7 (1958), 347
22. CRAIG, J.W., W.R. DRUCKER, M. MILLER, H. WOODWARD,
V. MOLZAHN: A comparison of the influence of
tolbutamide and small doses of insulin on the
splanchnic output and peripheral uptake of
glucose in man.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 74 (1959), 537
23. CREUTZFELDT, W., H.-D. SÖLING: Orale Diabetestherapie
und ihre experimentellen Grundlagen.
Erg. inn. Med. 15 (1960), 1

24. CREUTZFELDT, W., K. WILLE, H. KAUP: Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhosekranken und Insulomträgern.
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962), 2189
25. CURTIS, W.S.: Diabetes in twins.
J.Amer.Med.Ass. 92 (1929), 952
26. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen.
Basel, 6. Auflage 1960
27. DUNCAN, L.J.P.: Cortisone induced impairment of glucose tolerance in the detection of the diabetic diathesis.
Quart.J.Exper.Physiol. 41 (1960), 453
28. FAJANS, S.S., J.W. CONN: The approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone.
Diabetes 3 (1954), 296
29. FAJANS, S.S., J.W. CONN: The early recognition of diabetes mellitus.
Ann. N.Y.Acad. Sc. 82 (1959), 208
30. FAJANS, S.S., J.M. SCHNEIDER, D.E. SCHTEINGART, J.W. CONN: The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycaemic states.
J.Clin.Endocr. 21 (1961), 371
31. FAJANS, S.S., J.W. CONN: Prediabetic conditions and early detection of diabetes.
Comptes rendus: 4^e Congrès de la Fédération internationale du Diabète, Vol.I, Genève 1961, p. 167
32. FINKE, W.: Über Diabetes mellitus als Erbkrankheit und seine konstitutionellen Beziehungen zu anderen Krankheiten.
Zschr.klin.Med. 114 (1930), 713
33. FRERICH, v.: Über den Diabetes.
Berlin 1884
Zit. nach H. Seckel (138)
34. GIETZELT, G.F.: Diabetes mellitus bei Zwillingen.
Leipzig 1935
35. GROTE, L.R.: Über die Vererblichkeit der Zuckerkrankheit.
Med.Klin. 30 (1934), 185

36. GRUBE, K.: Zur Ätiologie des sogenannten Diabetes mellitus.
Zschr. klin.Med. 27 (1895), 465
37. GRUNNET, J.: Heredity in diabetes mellitus.
Kopenhagen 1957
38. GRUNNET, J.: Heredity in diabetes mellitus.
Acta genet. 7 (1957), 97
39. GÜNTHER, O.: Zur Ätiologie des Diabetes mellitus.
Berlin 1961
40. GÜNTHER, O.: Probleme der Genetik des Diabetes mellitus.
Internist 4 (1963), 374
41. HAAS, H.G.: Der zeitliche Einfluß der Kohlenhydrataufnahme auf den Blutzuckerabfall vom Tolbutamid-Test
Schweiz.med.Wschr. 94 (1964), 317
42. HABICHT, J.-P., G.R. CONSTAM: The intravenous tolbutamide response test in the diagnosis of diabetes mellitus.
Comptes rendus: 4^e Congrès de la Fédération internationale du Diabète, Vol. I, Genève 1961, p. 215
43. HABICHT, J.P.: Evaluation of the tolbutamide response test in the diagnosis of diabetes mellitus.
Inaugural Thesis, Zürich 1963
44. HAGEDORN, H.C., B.N. JENSEN: Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid.
Biochem. Zschr. 135 (1923), 46
45. HAINES, H., D.B. HACKEL: Diabetes mellitus in sand rats as induced by standard laboratory diets.
Fed. Proc. 23 (1964), 461
46. HANHART, E.: Nachweis der ganz vorwiegend einfach-rezessiven Vererbung des Diabetes mellitus.
Erbarzt 6 (1939), 5
47. HANHART, E.: Erbbiologie des Stoffwechsels.
In: Hdb. d. Erbbiologie des Menschen IV/2, Berlin 1940, p.674
48. HANHART, E.: Neue Beiträge zur Kenntnis der Vererbung des Diabetes mellitus.
Helvet. med. acta 14 (1947), 243
49. HANHART, E.: Neue Forschungsergebnisse über die Vererbung des Diabetes mellitus sowie Anhaltspunkte für seine primäre Genese im Stammhirn.
Arch. Julius Klaus-Stif. 25 (1950), 586

50. HANHART, E.: Zur Vererbung des Diabetes mellitus.
Schweiz.med. Wschr. 81 (1951), 1127
51. HANHART, E.: Die erbliche Anlage zur Zuckerkrankheit.
Verh.Ges.Verdaauungskrrh. 16 (1952), 22
52. HASSELBLATT, A.: Aktivierung von gebundenem Insulin
im Serum durch Tolbutamid.
Fortschritte der Diabetesforschung; 1.Symposion
des Deutschen Diabetes-Komitees, Stuttgart
1963, p.50
53. HARRIS, H.: The familial distribution of diabetes
mellitus: A study of the relatives of 1241
diabetic propositi.
Ann. Eugen. 15 (1950), 95
54. HEIBERG, K.: Die Krankheiten des Pankreas.
Wiesbaden 1914
55. HIRSCHBERG, J.: Über diabetische Netzhautentzündung.
Dtsch.med.Wschr. 16 (1890), 1181
56. HOET, J.P.: Carbohydrate metabolism during pregnancy.
Diabetes 3 (1954), 1
57. HOET, J.P.: Prädiabetische Schwangerschaften und fetale
Pathologie.
Verh. Dtsch.Ges. inn. Med. 156 (1956), 643
58. HUGGETT, A.St.G., D.A. NIXON: Use of glucose oxidase,
peroxidase and o-dianisidine in determination
of blood and urinary glucose.
Lancet II (1957), 368
59. INGLE, D.I.: Physiological and therapeutic effects of
corticotropin (ACTH) and cortisone.
Springfield (III.), 1953
60. JACKSON, W.P.U.: Studies in prediabetes.
Brit.Med.J. II (1952), 690
61. JACKSON, W.P.U.; N.WOOLF: Further studies in prediabetes.
Lancet I (1957), 614
62. JACKSON, W.P.U.: Present status of prediabetes.
Diabetes 9 (1960), 373
63. JACKSON, W.P.U.: Diagnosis of prediabetes.
Comptes rendus: 4^e Congrès de la Fédération
internationale du Diabète, Vol. I,
Genève 1961, p. 177

64. JACKSON, W.P.U.: Does maturity-onset diabetes exist?
A fantasy of glucose tolerance tests.
Excerpta medica No. 74; Fifth congress of
the international Diabetes Federation,
Toronto 1964
65. JAHNKE, K.: Die Glucose-, Cortison-Glucose- und
Rastinon-Belastungsproben bei älteren Personen.
Fortschritte der Diabetesforschung; 1.Symposion
des Deutschen Diabetes-Komitees, Stuttgart 1963,
p. 167
66. JOSLIN, E.P., H.F. ROOT, P. WHITE, A. MARBLE, C.C.BAILEY:
The treatment of diabetes mellitus.
Philadelphia 1947
67. KAAS, I.: Kongreßzentralblatt 3 (1922), 118
Zit. nach H.Seckel (138)
68. KADE, H., H. DIETEL: Die Prognose der Schwangerschaft
bei prädiabetischen und diabetischen Frauen.
Dtsch. med. Wschr. 77 (1952), 673
69. KAPLAN, N.M.: Tolbutamide tolerance test in carbohydrate
metabolism evaluation.
Arch. Int. Med. 107 (1961), 212
70. KATSCH, G.: Diabetes als zweite Krankheit.
Arch. Verdauungskrrh. 43 (1928), 224
71. KATSCH, G.: Regulationskrankheit Diabetes.
Med.Klin. 41 (1946), 17
72. KATSCH, G.: Diabetes und Schwangerschaft.
Münch.med.Wschr. 31 (1957), 1108
73. KATSCH, G.: Zivilisationsschäden und Diabetes.
In: Zivilisationsschäden und deren Physiko-,
Balneo- und Klimato-Therapie, Leipzig 1957, p.9
74. KEILIN, D., E.F. HARTREE: Properties of glucose oxidase
(Notatin).
Biochem. J. 42 (1948), 221
75. KEILIN, D., E.F. HARTREE: Specificity of glucose oxidase
(Notatin).
Biochem. J. 50 (1952), 331
76. KERP, L., W. CREUTZFELDT, S. STEINHILBER: Wird die
Insulin-Antikörperbildung durch Tolbutamid in
vitro beeinflusst?
Fortschritte der Diabetesforschung; 1.Symposion
des Deutschen Diabetes-Komitees, Stuttgart 1963,
p. 57

77. KESTON, A.S.: Spezifische colorimetrische enzymatische analytische Reagenzien für Glucose.
Abstr. Papers, 129th Meeting amer.Chem.Soc.,
Dallas (Texas), April 1956, p. 316
78. KIBLER, R.F., G. GORDON: Effect of tolylsulfonylurea on net splanchnic glucose production in man.
J. Laborat. Clin. Med. 48 (1956), 824
79. KIMMELSTIEL, P., C. WILSON: Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney.
Amer.J. Path. 12 (1936), 83
80. KNICK, B., H. BAIER, O. BEHRENS, H. JÄGER, J. RUCKES:
Die Wirkung von Sulfonylharnstoffderivaten bei
Stoffwechselgesunden, Diabetikern und Leber-
kranken.
Med.Welt 54 (1963), 1009
81. KNICK, B., H.-J. LANGE, K. HECKMANN: Correlation between adiposity, hepatic steatosis, and abnormal glucose metabolism.
Acta Diabetologica Latina 1 (1964), 394
82. KÖHLER, R.: Die Glucosebelastung als Leberfunktionsprobe.
Z. inn. Med. 12 (1957), 458
83. KOHL, H., H. DAHMANN: Blutzuckerbelastungen in verschiedenen Lebensaltern.
Ztschr. Altersforsch. 11 (1940), 310
84. KRIES, I. v.: Beitrag zur Genetik des Diabetes mellitus.
Z. menschl. Vererb. Konstit.lehre 31 (1953), 406
85. KÜCKENS, H.: Über Heredofamiliarität bei Paralysis agitans.
Klin.Wschr. 4 (1925), 2289
86. KÜLZ, E.: Klinische Erfahrungen über den Diabetes mellitus.
Jena 1899
87. LABHART, A.: Fortschritte der Insulinforschung und diabetische Syndrome.
Dtsch.med. J. 15 (1964), 578
88. LANGE, H.-J., B. KNICK: Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Auswertungsverfahren des Tolbutamidtests.
Med.Klin. 59 (1964), 1975
89. LANGE, H.-J., B. KNICK: Vermehrte Informationsnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamidtests.
Klin.Wschr. 43 (1965), 215

90. LEMSER, H.: Untersuchungsergebnisse an diabetischen
Zwillingen.
Münch.med. Wschr. 87 (1938), 1811
91. LEMSER, H.: Zur Erb- und Rassenpathologie des Diabetes
mellitus.
Arch.Rassenbiol. 32 (1938), 481
92. LENNE: Wesen, Ursache und Behandlung der Zuckerkrankheit.
Berlin 1898
Zit. nach H. Seckel (138)
93. LENZ, W.: Medizinische Genetik.
Stuttgart 1961
94. LEPINE:
Zit. nach E.Hanhart (47)
95. LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Berlin 1961
96. LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der
Biostatistik.
Meisenheim/Glan 1962
97. LÜBKEN, W.: Diabetes mellitus.
Stuttgart 1960
98. McCOMB, R.B., W.D. YUSHOK, W.G.BATT: 2-desoxy-D-glucose,
a new substrate for glucose oxidase.
J. Franklin Institute 263 (1957), 161
99. McCOMB, R.B., W.D. YUSHOK: Colorimetric estimation of
D-glucose and 2-desoxy-D-glucose with glucose
oxidase.
J.Franklin Institute 265 (1958), 417
100. MEHNERT, H., H. MATHIES, M. HEINSIUS, W. SEITZ:
Untersuchungen über den diagnostischen Wert
der intravenösen Belastung mit Tolbutamid.
Klin. Wschr. 40 (1962), 1218
101. MEHNERT, H.: Prädiabetes.
Dtsch.med. Wschr. 89 (1964), 688
102. MERING, J. v. O. MINKOWSKI: Diabetes mellitus nach
Pankreasextirpation.
Arch. exper. Path. Pharmak. 26 (1889), 371
103. MESTWERDT, G.: Diabetes und Schwangerschaft.
Ärztl.Wschr. 12 (1956), 249

104. MILLER, M., M.S: MACKENZIE, W.R. DRUCKER, M. CAMMARN, H. WOODWARD: Studies of the effect of intravenous tolbutamide on pyruvic and lactic acid concentrations in peripheral venous blood in normal and diabetic subjects and on splanchnic metabolism of fructose and glucose.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 71 (1957), 51
105. MIRSKY, I.A., D. DIENGOTT, H. DOLGER: The relation of various variables to the hypoglycemic action of 1-butyl-3-p-tolylsulfonylurea in patients with diabetes mellitus.
Metabolism 5 (1956), 875
106. MOSENTHAL, H.O., E. BARRY: Criteria for an interpretation of normal glucose tolerance tests.
Ann. Int. Med. 33 (1950), 1175
107. MOYER, J.H., C.R. WOMACK: Glucose tolerance: A comparison of 4 types of diagnostic tests in 103 control subjects and 26 patients with diabetes.
Am. J. Med. Sc. 219 (1950), 161
108. NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus.
Wien 1906
109. NELSON, N.: Photometric adaption of Somogyi method for determination of glucose.
J. Biol. Chem. 152 (1944), 375
110. OBERDISSE, K., H. BLANK, K. HÜTER: Die Erfassung prädiabetischer Stoffwechsellagen.
Comptes rendus; 4^e Congrès de la Fédération internationale du Diabète, Vol. I, Genève 1961, p. 221
111. OBERDISSE, K., H. BLANK, K.A. HÜTER: Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40 (1962), 446
112. OTTO, H., A. KÖRNER: Erhöhung der Insulinaktivität des Serums in vitro durch Inkubation mit Sulfonylharnstoffen. Fortschritte der Diabetesforschung; 1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitees, Stuttgart 1963, p.62
113. PANNHORST, R.: Zwillingsuntersuchungen bei Diabetes mellitus.
Dtsch.med.Wschr. 60 (1934), 1950
114. PANNHORST, R.: Die Bedeutung des conjugalen Diabetes für die Erblichkeitsfrage der Zuckerkrankheit.
Verh.Dtsch.Ges.inn. Med. 48 (1936), 411

115. PAVEL, J.: Le Diabète.
Bukarest 1944
116. PATZIG, B.: Die Bedeutung der schwachen Gene in der menschlichen Pathologie, insbesondere bei der Vererbung striärer Erkrankungen.
Naturwissenschaften 21 (1933), 410
117. PETERSON, J.: Hydramnion in diabetics.
Acta endocr. 15 (1954), 333
118. PETERSON, J.: Foetal mortality in diabetes in relation to management during the latter part of pregnancy.
Acta endocr. 15 (1954), 282
119. PFÄNDLER, U.: Stoffwechselkrankheiten.
In: Humangenetik, Ein kurzes Handbuch, III/1
Stuttgart 1964, p. 1
120. PFANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik.
Sammlung Göschen, Band 747/747a, Berlin 1962
121. PFEFFER, K.H., K.J.FUCHS, W. MICHEL, H.K.FOERDER:
Die Wirkung von intravenös und oral verabreichtem N1-sulfonilyl-N2-n-butylcarbamid (BZ 55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden.
Ärztl.Wschr. 12 (1957), 260
122. PFEIFFER, E.F., H. DITSCHUNEIT, R. ZIEGLER: Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glucose.
Klin. Wschr. 39 (1961), 415
123. PFEIFFER, E.F.: Die heutige Auffassung von der Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus.
Deutsches Ärzteblatt 62 (1965), 70
124. POTE, W.H., R. BROWN: Experience with intravenous tolbutamide response tests in individuals with a family history of diabetes.
Comptes rendus; 4^e Congrès de la Fédération internationale du Diabète, Vol. I, Genève 1961, p. 218
125. RANDEATH, E., P.B. DIETZEL: Morphologische Pathologie der extrarenalen Angiopathie beim Diabetes mellitus.
3. Kongreß der Internationalen Diabetes-Vereinigung Düsseldorf 1958, p. 54
126. RANKIN, T.J., R.L. JENSON, M. DELP: Oral glucose tolerance as a test of liver funktion.
Gastroenterology 25 (1953), 548

127. RECENT, L., G.L. FISCHER: Studies on the mechanism of tolbutamide hypoglycemia in animal and human subjects.
Ann. N.Y.Acad. Sc. 71 (1957), 62
128. RENOLD, A.E., J. STEINKE: Studies with measurements of Insulin-Like-Aktivität (ILA) in serum.
Fortschritte der Diabetesforschung; 1.Symposion des Deutschen Diabetes-Komitees, Stuttgart 1963, p. 1
129. SAIFER, A., S. GERSTENFELD: The photometric microdetermination of blood glucose with glucose oxidase.
J.Laborat. Clin. Med. 51 (1958), 448
130. SANDERS, M.J.: Effect of prednisolone on glucose tolerance in respect to age and family history of diabetes mellitus.
Diabetes 10 (1961), 41
131. SCHLIACK, V.: Untersuchungen über die reelle Diabetes-häufigkeit.
Zschr. inn.Med. 7 (1962), 1049
132. SCHMIDT, F.H.: Methoden der Blut- und Harnzuckerbestimmung unter besonderer Berücksichtigung enzymatischer Verfahren.
Fortschritte der Diabetesforschung; 1.Symposion des Deutschen Diabetes-Komitees, Stuttgart 1963, p. 76
133. SCHMIDT, F.H.: Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.
Internist 4 (1963), 554
134. SCHMIDT-NIELSEN, K., H.B. HAINES, D.B. HACKEL: Diabetes mellitus in the sand rat induced by standard laboratory diets.
Science 143 (1964), 689
135. SCHMITZ, R.:
Berl.Klin.Wschr. 1891 Nr. 35
Zit. nach H.Söckel (138)
136. SEARLE, G.L., G.E. MORTIMORE, R.E. BUCKLEY, W.A. REILLY: Plasma-glucose turnover in humans as studies with C 14-glucose. Influence of insulin and tolbutamide.
Diabetes 8 (1959), 167
137. SEARLE, G.L., R.O. PALMER, W.A. REILLY: Influence of insulin and tolbutamide on glucose oxidation in man.
Metabolism 9 (1960), 88

138. SECKEL, H.: Beobachtungen über heredofamiliäre und konstitutionelle Häufung von Stoffwechsel-leiden beim Diabetes mellitus.
Zschr.klin.Med. 102 (1926), 195
139. SEEGEN, I.: Der Diabetes mellitus.
Berlin 1893
140. SIEGELER, K., H.-J. SIEGELER: Geburtsgewicht und -Länge der Kinder bei väterlichem Diabetes und Prädiabetes.
Med. Welt 51 (1960), 2693
141. SILVER, A.A., I.L. MATCHAR: Early diagnosis of diabetes mellitus: The prediabetic state.
Maryland Med. J. 11 (1962), 70
142. SOSKIN, S.: The blood sugar: its origin, regulation and utilization.
Physiol.Rev. 21 (1941), 140
143. SOSKIN, S.: Role of the endocrines in the regulation of blood sugar.
J.Clin. Endocr. 4 (1944), 75
144. SOSKIN, S.: Use and abuse of dextrose tolerance test.
Postgrad. Med. 10 (1951), 108
145. STAUB, H.: Über das Verhalten des Blutzuckers nach Verabfolgung kleiner Glucosemengen.
Zschr. klin. Med. 91 (1921), 44
146. STAUB, H.: Kohlenhydratstoffwechsel, Insulin und Diabetes.
Stuttgart 1956
147. STEINBERG, A.C., R.M.WILDER: A study of the genetics of diabetes mellitus.
Amer. J. Human Genetics 4 (1952), 1285
148. STEINER, F.: Untersuchungen zur Frage der Erbllichkeit des Diabetes mellitus.
Dtsch. Arch.klin. Med. 178 (1936), 497
149. STEINER, F.: Diabetes mellitus und Erbanlage.
Dtsch. Arch. klin. Med. 182 (1938), 231
150. STEINKE, J., J.S. SOELDNER, R.A. CAMERINI-DÁVALOS, A.E. RENOLD: Studies on Insulin-Like-Activity (ILA) in prediabetes and early overt diabetes.
Diabetes 12 (1963), 502
151. STÖRRING, F.K.: Das Erbgut der Stoffwechselkranken,
Zbl. inn. Med. 57 (1936), 1

152. STÖTTER, G., E. SCHÜTTE: Verlaufsformen des Diabetes nach langjährigen Erfahrungen einer Diabetikerfürsorge.
Zschr. klin. Med. 135 (1939), 756
153. STÖTTER, G., G. MOHNIKE, W. CREUTZFELDT, R. SEUS, S. SCHLAGINTWEIT, H. ULRICH: Belastungsversuche mit Glucose, Adrenalin und Glukagon bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern unter D 860.
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956), 835
154. SÜDHOF, H.: Die enzymatische Blutzuckerbestimmung.
Therap. Monat 5 (1960), 203
155. SUTHERLAND, E.W.: The effect of the hyperglycemic factor of the pancreas and of epinephrine on glycogenolysis.
Recent Progr. Hormone Res. 5 (1950), 441
156. THEN BERGH, H.: Die erbbiologie des Diabetes mellitus. Vorläufiges Ergebnis der Zwillingsuntersuchungen.
Arch. Rassenbiol. 32 (1938), 289
157. TIMOFEEFF-RESSOVSKY, N.W.: Allgemeine Erscheinungen der Genmanifestierung.
In: Hdb. d. Erbbiologie des Menschen, I, Berlin 1940, p. 41
158. TRAUGOTT, C.: Über das Verhalten des Blutzuckers bei wiederholter Zuckerzufuhr.
Klin. Wschr. 1 (1922), 892
159. UMBER, F.: Diabetes bei drei eineiigen Zwillingspaaren.
Dtsch. med. Wschr. 60 (1934), 544
160. UNGER, R.H., L.L. MADISON: Comparison of response to intravenously administered sodium tolbutamide in mild diabetic and non-diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 37 (1958), 627
161. UNGER, R.H., L.L. MADISON: A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus.
Diabetes 7 (1958), 445
162. VALLANCE-OWEN, J.: Antagonists of insulin.
Fortschritte der Diabetesforschung; 1. Symposium des Deutschen Diabetes-Komitees, Stuttgart 1963, p. 10
163. VEIL, W.H.: Der Rheumatismus und die streptomykotische Symbiose.
Stuttgart 1939
164. VERSCHUER, O. FRHR.v.: Erbpathologie.
Dresden u. Leipzig 1937

165. VOGEL, Th., K.-J. HEMPEL, H.-J. LANGE: Statistische Untersuchungen über die Häufigkeit flächenhafter Blutungen bei cerebralen Erkrankungen. Beitr. path. Anat. 129 (1964), 394
166. WATSON, E.M., M.W. THOMPSEN: Heredity and diabetes. Amer.J.Digest. Dis. 18 (1951), 326
167. WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Hamburg 1949
168. WEST, K.: Response to cortisone in prediabetes. Diabetes 9 (1960), 379
169. WHITE, P., E.P. JOSLIN, G. PINCUS: The inheritance of Diabetes. J. Amer. Med. Ass. 103 (1934), 103
170. WHITEHOUSE, F.W., W.L. LOWRIE: The intravenous tolbutamide response test: Initial observations. J. Michigan Med. Soc. 59 (1960), 1540
171. WILKERSON, H.I.C., F.K. BUTLER, J.O. FRANCIS: The effect of prior carbohydrate intake on the oral glucose tolerance test. Diabetes 9 (1960), 324
172. WILLIAMSON, R.T.: Diabetes mellitus and its treatment. London 1898
Zitiert nach H. Seckel (138)
173. ZAROWITZ, H., B. EIS: The role of a tolbutamide tolerance test in the detection of the mild diabetic state; a preliminary report. Ann. N.Y. Acad. Sc. 74 (1959), 662

VI. Tabellen

A. Primärer, idiopathischer, spontaner genetischer Diabetes mellitus:

1. jugendlicher (growth-onset) Diabetes mellitus,
2. Alters- (maturity onset) Diabetes mellitus.

B. Sekundärer, nicht genetisch bedingter Diabetes mellitus:

1. "Pankreas-Diabetes" nach

- a) traumatischer Zerstörung oder Tumorbildung des Pankreas,
- b) chirurgischer Entfernung des Pankreas,
- c) Pankreatitis,
- d) Hämochromatose,

2. Diabetes mellitus bei Überfunktion extrapankreatischer innersekretorischer Drüsen

- a) Akromegalie,
- b) Cushing-Syndrom (Steroidtherapie),
- c) Phäochromozytom,
- (d) Hype thyreose?).

Tabelle 1

Pathogenetische Klassifikation
der Zuckerkrankheit des Menschen (nach Pfeiffer)

Autor	Jahr	Anzahl der Fälle	Heredofamiliärer Diabetes	
			n	%
Cantani (20)	1877	1 326	307	23
Finke (32)	1930	1 500	393	26,3
v. Frerichs (33)	1884	400	29	9,8
Grote (35)	1934	457	181	39,5
Grube (36)	1895	177	14	8
Günther (39, 40)	1961	10 000	2 785	27,9
Heiberg (54)	1914	100	18	18
Joslin (66)	1947	8 890	2 801	31,5
Külz (86)	1899	692	150	21,6
Lenné (92)	1898	400	38	9,4
Naunyn (108)	1906	398	67	17
Schmitz (135)	1891	2 115	998	47
Seckel (138)	1926	391	103	26,4
Seegen (139)	1893	140	20	14
Williamson (172)	1898	100	13	13

Tabelle 2

Heredofamiliarität des Diabetes mellitus
(nach Angaben in der Literatur)

Autor	Jahr	gesamt	absol. Konkor- danz	teilw. Konkor- danz	absol. Diskor- danz
Benedict (8)	1938	1	-	1	-
Bunce et al. (17)	1929	1	1	-	-
Curtis (25)	1929	1	1	-	-
Gietzelt (34)	1935	2	1	-	1
Günther (39)	1961	7	4	-	3
Hanhart (51)	1952	2	1	-	1
Kückens (85)	1925	1	1	-	-
Lemser (91)	1938	12	8	1	3
Pannhorst (113)	1934	1	-	-	1
Steiner (119)	1938	3	2	-	1
Störning (151)	1936	1	-	-	1
Then Bergh (156)	1938	46	17	13	16
Umber (159)	1934	3	2	1	-
White et al. (169)	1934	13	9	-	4
Summe		94	47	16	31

Tabelle 3

Diabetes mellitus bei eineiigen Zwillingen
(nach Angaben in der Literatur)

Autor	Jahr	gesamt	absol. Konkor- danz	teilw. Konkor- danz	absol. Diskor- danz
Günther (39)	1961	53	5	-	48
Lemser (91)	1938	15	1	2	12
Pannhorst (113)	1934	4	1	1	2
Steiner (119)	1938	11	1	-	10
Then Bergh (156)	1938	83	9	9	65
White et al. (169)	1934	13	1	-	12
Summe		179	18	12	149

Tabelle 4

Diabetes mellitus bei eineiigen Zwillingen
(nach Angaben in der Literatur)

Nächster an Diabetes erkrankter Familienangehöriger	Weitere manifest an Diabetes erkrankte Verwandte			
Verwandschaftsgrad	Zahl der Personen	der andere Elternteil auch diabetisch	Großelter	Geschwister der Eltern u. deren Kinder
Elternteil	61	1	3	4
Großelter	15	-	-	-
Geschwister	7	-	1	2
Geschwister der Eltern	2	-	-	-
Summe	85	1	4	6
				7

Tabelle 6

Übersicht über das Verwandtschaftsverhältnis zwischen den von uns mit dem intravenösen Tolbutamidtest untersuchten Personen und ihren an manifestem Diabetes erkrankten Familienangehörigen

	10 - 30						31 - 40						41 - 50					
	norm.			path.			norm.			path.			norm.			path.		
	B	E		B	E	Zeilen- summe	B	E		B	E	Zeilen- summe	B	E		B	E	Zeilen- summe
Männer	11	11,052	3	2,947		14	3	3,6	3			6	2	1,818	3	3,181		5
	4	3,947	1	1,052		5	3	2,4	1	1,6		4	2	2,181	4	3,818		6
	15	14,999	4	3,999		19	6	5,9	4	4		10	4	3,999	7	6,999		11
	11	11,631	2	1,368		13	5	4,909	1	1,090		6	6	6	3	3		9
Frauen	6	5,368	0	0,632		6	4	4,090	1	0,909		5	4	4	2	2		6
	17	16,999	2	2		19	9	8,999	2	1,999		11	10	10	5	5		15

Tabelle 9

Aufteilung des erblich diabetesbelasteten Kollektivs in 6 hinsichtlich des Alters und des Geschlechts hinreichend homogene Untergruppen zur Standardisierung.

		gesamt		Männer		Frauen	
		B	E	B	E	B	E
normal	ohne erbliche Belastung	78	66,514	39	31,594	39	34,821
	mit erblicher Belastung	61	72,484	25	32,404	36	40,178
path.	ohne erbliche Belastung	0	11,484	0	7,404	0	4,178
	mit erblicher Belastung	24	12,514	15	7,594	9	4,821
Summe		163	162,996	79	78,996	84	83,998
$\chi^2 (f = 1)$			23,626		15,697		6,770
p			1 %		1 %		1 %

Tabelle 11

Vergleich der Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtests, ausgewertet nach dem T_2 -Wert (88,89), von 85 Familienangehörigen von Diabetikern mit denen von 78 erblich nicht belasteten Vergleichspersonen mit Hilfe des χ^2 -Tests

B = Beobachtungswert

E = Erwartungswert

		gesamt		Männer		Frauen	
		B	E	B	E	B	E
normal	ohne erbliche Belastung	71	57,423	36	26,658	35	30,642
	mit erblicher Belastung	49	62,576	18	27,341	31	35,357
nicht diagno- stizier- bar	ohne erbliche Belastung	5	7,656	2	4,936	3	2,785
	mit erblicher Belastung	11	8,343	8	5,063	3	3,214
path.	ohne erbliche Belastung	2	12,920	1	7,405	1	5,571
	mit erblicher Belastung	25	14,079	14	7,594	11	6,428
Summe		163	162,997	79	78,997	84	83,997
$\chi^2 (f = 1)$			26,622		20,856		8,186
p			1 %		1 %		1 %

Tabelle 12

Vergleich der Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtests, ausgewertet nach UNGER und MADISON (160,161), von 85 Familienangehörigen von Diabetikern mit denen von 78 erblich nicht belasteten Vergleichspersonen mit Hilfe des χ^2 -Tests

B = Beobachtungswert

E = Erwartungswert

Alter	gesamt		Männer		Frauen	
	normal	path.	normal	path.	normal	path.
10 - 30	32	6	15	4	17	2
31 - 40	16	5	7	3	9	2
41 - 60	13	13	3	8	10	5

Tabelle 13

Abhängigkeit der Häufung eines pathologischen T_3 -Wertes (88, 89) des intravenösen Tolbutamidtests vom Alter der untersuchten 85 Blutsverwandten von Diabetikern

Alter	gesamt			Männer			Frauen		
	norm.	path.	?	norm.	path.	?	norm.	path.	?
10 - 30	27	6	5	11	4	4	16	2	1
31 - 40	9	7	5	4	3	3	5	4	2
41 - 60	13	12	1	3	7	1	10	5	0

Tabelle 14

Abhängigkeit des Ausfalls des intravenösen Tolbutamidtests, ausgewertet nach UNGER und MADISON (160,161), vom Alter der untersuchten 85 Blutsverwandten von Diabetikern

Nächster diabetischer Familienangehöriger	gesamt	normal	path.
Elternteil	61	47	14
Großelter	15	10	5
Geschwister	7	2	5
Geschw. d.Eltern	2	2	0
Summe	85	61	24

Tabelle 15

Die Beurteilung des T_3 -Wertes (88, 89) in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad zwischen den erkrankten und den 85 mit dem intravenösen Tolbutamidtest untersuchten Blutsverwandten

		gesamt			Männer			Frauen		
		B	nicht stand. E	stand. nach Alter und Geschl.	B	nicht stand. E	stand. nach Alter	B	nicht stand. E	stand. nach Alter
normal	Insulinman- geidiabetes	38	38,035	39,010	16	15,625	16,470	22	22,400	22,540
	Alters- diabetes	23	22,964	21,986	9	9,375	8,528	14	13,600	13,458
path.	Insulinman- geidiabetes	15	14,964	13,986	9	9,375	8,528	6	5,600	5,458
	Alters- diabetes	9	9,035	10,011	6	5,625	6,470	3	3,400	3,541
Summe		85	84,998	84,993	40	40	39,996	45	45	44,997
χ^2 (f = 1)			0,0	0,0		0,0	0,0		0,0	0,0
P			1 %	1 %		1 %	1 %		1 %	1 %

B = Beobachtungswert
E = Erwartungswert

Tabelle 16

Vergleich der Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtests, beurteilt nach der T₂-wert-Methode (LANGE und KNICK), bei 53 Familienangehörigen von Diabetikern des jugendlichen Typs und 32 Familienangehörigen von Altersdiabetikern mit Hilfe des χ^2 - Tests

A. Übersicht über das untersuchte Kollektiv von blutsverwandten Familienangehörigen von Zuckerkranken, Blutzuckerwerte und Auswertung der Tolbutamidtestkurven

d = diabetisch, ? = fraglich pathologisch, n = nicht diabetisch

B₀ = Nüchternblutzucker

B₂₀, B₃₀, B₄₀ und B₆₀ = Blutzuckerwerte, 20, 30, 40 und 60 Minuten nach intravenöser Tolbutamidapplikation

Lfd. Nr.	Geschl.	Alter	B ₀	B ₂₀	B ₃₀	B ₄₀	B ₆₀	Auswertung nach Unger/Wadison		Auswertung nach Lange/Krüd- T ₃	Verwand- schafts- grad	Art des Dia- betes in der Familie
								B ₂₀ x 100 B ₀	Dia- gnose			
1	männl.	35	93	76	71	64	72	81,7	?	-2,5	Vater	Insulinmangel
2	weibl.	33	87	75	62	59	56	86,2	d	-1,0	Mutter	Insulinmangel
3	weibl.	39	89	82	82	74	70	92,1	d	+0,1	Schwester	Altersdiab.
4	männl.	19	65	57	42	31	55	87,6	d	-5,6	Vater	Insulinmangel
5	männl.	26	112	82	70	54	37	73,2	n	+1,0	Schwester	Insulinmangel
6	weibl.	15	79	45	33	52	58	56,9	n	-6,9	Mutter	Altersdiab.
7	weibl.	34	81	64	59	61	61	79,0	n	-2,1	Großmutter	Altersdiab.
8	weibl.	30	85	53	48	49	68	62,3	n	-6,5	Mutter	Insulinmangel
9	männl.	48	92	84	82	76	76	91,3	d	-0,7	Großmutter	Altersdiab.
10	männl.	47	80	70	62	56	51	87,5	d	-0,3	Vater	Insulinmangel
11	männl.	27	100	94	87	80	76	94,0	d	+0,2	Vater	Insulinmangel
12	männl.	44	102	92	53	49	75	90,1	d	-0,8	Großvater	Altersdiab.
13	männl.	36	72	58	53	49	47	80,5	?	-1,4	Mutter	Insulinmangel
14	männl.	58	67	48	38	37	32	71,6	n	-1,9	Mutter	Altersdiab.
15	weibl.	25	79	56	43	43	55	70,8	n	-5,3	Großvater	Insulinmangel
16	weibl.	38	78	53	43	35	54	67,9	n	-6,4	Vater	Altersdiab.
17	männl.	20	71	61	45	41	51	85,9	d	-3,4	Vater	Insulinmangel
18	männl.	19	75	52	38	50	65	69,3	n	-6,1	Vater	Altersdiab.
19	weibl.	50	95	73	55	56	63	76,8	n	-3,0	Vater	Altersdiab.
20	weibl.	44	82	63	55	58	58	76,8	n	-2,5	Vater	Altersdiab.
21	weibl.	48	97	67	62	55	55	51,8	n	-2,8	Vater	Altersdiab.
22	männl.	15	106	55	50	65	71	51,8	n	-6,7	Mutter Großmutter	Insulinmangel

Lfd. Nr.	Geschl.	Alter	B ₀	B ₂₀	B ₃₀	B ₄₀	B ₆₀	Auswertung nach Unger/Wadison		Auswertung nach Lange/Andok		Verwandtschaftsgrad	Art des Diabetes in der Familie
								B ₂₀ x 100	Dia-gnose	T	Dia-gnose		
23	weibl.	25	85	61	52	46	52	B ₀	n	-3,8	n	Großmutter	Insulinmangel
24	männl.	30	79	55	47	48	57	71,7	n	-4,7	n	Tante	Insulinmangel
25	männl.	27	66	53	42	43	57	69,6	n	-3,9	n	Mutter	Insulinmangel
26	männl.	30	91	77	67	61	62	80,3	?	-1,7	n	Mutter	Insulinmangel
27	weibl.	37	68	55	42	32	38	84,6	?	-3,1	n	Vater	Altersdiab.
28	männl.	34	92	91	91	90	86	80,8	d	+0,5	d	Großmutter	Insulinmangel
29	männl.	26	112	81	70	54	37	99,0	d	+0,6	d	Mutter	Altersdiab.
30	weibl.	26	88	71	60	52	64	72,3	?	-3,5	n	Mutter	Insulinmangel
31	männl.	35	85	72	60	53	71	80,6	d	-4,2	n	Großmutter	Insulinmangel
32	männl.	37	72	38	26	34	54	84,7	n	-9,7	n	Tante	Insulinmangel
33	männl.	38	82	76	72	55	48	52,7	n	+1,1	d	Vater	Insulinmangel
34	männl.	35	60	86	77	77	65	92,6	d	+3,8	d	Mutter	Insulinmangel
35	männl.	37	92	50	47	61	72	143,3	n	-6,6	n	Vater	Altersdiab.
36	männl.	45	103	89	89	83	83	54,3	d	-1,2	d	Vater	Insulinmangel
37	weibl.	30	80	30	21	35	53	86,4	n	-12,6	n	Vater	Insulinmangel
38	männl.	25	79	47	44	55	60	37,5	n	-5,5	n	Mutter	Insulinmangel
39	männl.	58	67	48	43	37	32	59,4	n	-1,5	d	3 Tanten	Altersdiab.
40	weibl.	19	75	41	43	30	65	71,6	n	-7,7	n	3 Schwest.	Altersdiab.
41	weibl.	21	78	43	40	47	60	54,5	n	-7,2	n	Großmutter	Altersdiab.
42	weibl.	38	78	53	43	35	54	55,1	n	-6,3	n	Mutter	Altersdiab.
43	weibl.	43	78	43	34	46	67	67,9	n	-8,5	n	Mutter	Insulinmangel
44	männl.	25	86	50	41	42	55	55,1	n	-7,0	n	Onkel	Insulinmangel
45	männl.	36	75	45	36	51	60	58,1	n	-6,5	n	Vater	Insulinmangel
46	weibl.	45	97	58	50	54	56	60,0	n	-4,8	n	Mutter	Altersdiab.
47	weibl.	44	101	75	57	56	69	59,7	n	-3,8	n	Bruder	Insulinmangel
48	weibl.	44	85	52	46	44	67	74,7	n	-7,4	n	Vater	Insulinmangel
49	weibl.	15	85	98	90	80	49	61,1	n	+4,5	d	Mutter	Insulinmangel
50	männl.	39	75	26	52	61	61	115,2	n	-7,1	n	Großmutter	Altersdiab.
								34,6	n			Mutter	

Lfd. Nr.	Geschl.	Alter	B ₀	B ₂₀	B ₃₀	B ₄₀	B ₆₀	Auswertung nach Unger/Wadison		Auswertung nach Lange/Knick	Verwand- schafts- grad	Art des Dia- betes in der Familie
								$\frac{B_{20} \times 100}{B_0}$	Dia- gnose			
51	männl.	33	98	78	68	64	74	79,5	n	-3,0	Mutter	Altersdiab.
52	weibl.	15	81	48	38	60	71	59,2	n	-6,9	Großmutter	Insulinmangel
53	weibl.	20	81	43	38	51	69	53,0	n	-8,1	Großmutter	Insulinmangel
54	weibl.	46	77	48	42	39	55	62,3	n	-5,6	Mutter	Insulinmangel
55	weibl.	24	79	59	53	55	64	74,6	n	-3,8	Mutter	Insulinmangel
56	weibl.	42	73	44	34	51	58	60,2	n	-6,5	Schwester	Insulinmangel
57	männl.	25	69	56	43	45	53	81,1	?	-4,2	Mutter	Insulinmangel
58	männl.	58	68	43	34	28	47	63,2	n	-6,9	Mutter	Insulinmangel
59	männl.	18	86	56	37	54	80	65,1	n	-8,2	Mutter	Insulinmangel
60	männl.	54	96	93	84	78	61	96,8	d	+1,9	Mutter	Altersdiab.
61	weibl.	37	81	56	44	55	64	69,1	d	-5,1	Mutter	Insulinmangel
62	männl.	29	80	66	53	69	70	82,5	?	-3,5	Mutter	Insulinmangel
63	männl.	27	86	58	53	71	76	67,4	n	-4,2	Mutter	Insulinmangel
64	weibl.	33	90	57	40	64	72	63,3	n	-5,9	Mutter	Insulinmangel
65	weibl.	29	105	67	42	37	53	63,8	n	-7,1	Mutter	Insulinmangel
66	weibl.	26	66	54	45	29	55	81,8	?	-6,1	Großmutter	Altersdiab.
67	weibl.	12	77	50	41	48	64	64,9	n	-6,4	Mutter	Insulinmangel
68	männl.	15	93	50	42	60	76	48,3	n	-8,5	Mutter	Insulinmangel
69	männl.	11	66	40	30	58	64	60,6	n	-7,6	Mutter	Altersdiab.
70	weibl.	49	102	94	78	68	52	92,1	d	+1,7	Schwester	Altersdiab.
71	weibl.	44	97	77	57	44	43	79,3	n	-1,7	Schwester	Insulinmangel
72	männl.	48	82	72	58	45	55	87,8	n	-2,7	Mutter	Insulinmangel
73	männl.	41	72	58	54	50	86,5	?	?	-1,4	Vater	Insulinmangel
74	männl.	53	82	71	68	63	58	80,5	d	-0,7	Mutter	Altersdiab.
75	weibl.	28	79	54	46	46	62	68,3	n	-4,8	Tante	Insulinmangel
76	weibl.	51	83	76	72	60	57	91,5	n	+0,1	Mutter	Altersdiab.
77	weibl.	38	86	72	56	48	67	83,7	?	-4,0	Mutter	Insulinmangel
78	weibl.	53	106	93	87	67	60	87,7	d	+0,5	Vater	Altersdiab.
79	weibl.	21	73	58	43	39	61	79,4	n	-5,9	Schwester	Insulinmangel
80	weibl.	48	88	76	70	66	59	86,3	?	-0,5	Großmutter	Altersdiab.
											Bruder	Altersdiab.
											Schwester	Insulinmangel
											Cousine	Altersdiab.

Lfd. Nr.	Geschl.	Alter	B ₀	B ₂₀	B ₃₀	B ₄₀	B ₆₀	Auswertung nach Unger/Wadison		Auswertung nach Lange/Knick		Verwandt- schafts- grad	Art des Dia- betes in der Familie
								$B_{20} \times 100$ B ₀	Dia- gnose	T ₃	Dia- gnose		
81	weibl.	34	75	64	49	49	65	85,3	d	-4,1	n	Mutter	Altersdiab.
82	weibl.	38	86	74	56	48	67	86,0	d	-5,2	n	Mutter	Insulinmangel
83	weibl.	43	77	69	60	54	52	89,6	d	-0,8	d	Mutter	Altersdiab.
84	weibl.	26	76	55	39	52	68	72,3	n	-6,0	n	Großmutter	Altersdiab.
85	weibl.	30	97	85	60	52	52	87,6	d	-0,7	d	Großmutter	Insulinmangel

B. Übersicht über das Vergleichskollektiv, Blutzuckerwerte und Auswertung der Tolbutamidtest-Kurven
d = diabetisch, ? = fraglich pathologisch, n = nicht diabetisch

B_0 = Nüchternblutzucker

B_{20} , B_{30} , B_{40} und B_{60} = Blutzuckerwerte, 20, 30, 40 und 60 Minuten nach intravenöser
Tolbutamidapplikation

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	B_0	B_{20}	B_{30}	B_{40}	B_{60}	Auswertung nach Unger/Madison		Auswertung nach Lange/knick	Diagnose
								B_{20} x 100	T_3		
								B_0			
1	männl.	40	77	38	44	57	63	49,4	-6,5	n	n
2	männl.	17	81	41	52	61	65	50,6	-5,7	n	n
3	männl.	16	75	39	35	56	63	52,5	-7,2	n	n
4	weibl.	39	85	63	52	42	69	74,1	-6,2	n	n
5	männl.	60	88	60	47	55	71	68,1	-5,8	n	n
6	männl.	37	77	50	34	46	52	64,9	-5,8	n	n
7	männl.	17	75	48	39	50	59	64,0	-5,6	n	n
8	männl.	17	79	42	33	57	62	53,1	-7,4	n	n
9	weibl.	40	77	58	50	45	61	75,3	-4,8	n	n
10	männl.	17	75	46	45	57	68	61,3	-5,8	n	n
11	weibl.	15	79	45	33	52	58	56,9	-6,7	n	n
12	weibl.	50	73	53	51	58	61	72,6	-3,2	n	n
13	weibl.	36	55	35	44	46	50	63,6	-3,9	n	n
14	männl.	41	60	34	38	38	54	56,6	-7,0	n	n
15	männl.	22	80	63	67	71	77	76,7	-2,6	n	n
16	männl.	27	72	55	43	58	59	76,3	-3,4	n	n
17	weibl.	27	73	42	44	53	53	57,5	-4,6	n	n
18	weibl.	58	67	50	41	49	49	74,6	-3,8	n	n
19	weibl.	21	79	52	41	56	62	65,8	-5,3	n	n
20	weibl.	43	83	64	54	53	61	77,1	-3,4	n	n
21	männl.	45	77	62	49	36	54	80,5	-4,8	n	n
22	weibl.	21	76	54	31	44	63	71,0	-7,2	n	n
23	weibl.	60	82	70	60	64	75	85,3	-3,0	n	n
24	weibl.	27	99	66	59	56	100	66,6	-7,8	n	n
25	weibl.	35	69	56	46	51	56	81,1	-3,0	n	n

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	B ₀	B ₂₀	B ₃₀	B ₄₀	B ₆₀	Auswertung nach Unger/Wadison		Auswertung nach Lange/Knick	
								B ₂₀ x 100 B ₀	Diagnose		T ₃
26	weibl.	31	82	66	57	62	69	80,4	?		-3,0
27	weibl.	22	75	46	38	42	51	61,3	n		-6,1
28	weibl.	42	64	42	34	28	39	65,6	n		-6,0
29	männl.	21	85	39	26	36	48	45,8	n		-9,8
30	männl.	28	65	52	36	44	60	80,0	n		-5,2
31	weibl.	23	73	53	45	48	60	72,6	n		-4,7
32	weibl.	26	77	51	44	54	62	79,2	n		-5,0
33	weibl.	49	76	51	40	39	49	67,1	n		-6,9
34	männl.	24	71	47	45	54	68	66,1	n		-5,6
35	weibl.	32	76	52	42	39	53	68,4	n		-5,6
36	männl.	31	77	49	45	41	70	63,6	n		-7,7
37	weibl.	41	83	62	46	49	69	74,6	n		-5,7
38	männl.	36	73	65	54	59	64	89,0	d		-2,2
39	weibl.	21	83	47	43	51	63	56,6	n		-6,5
40	weibl.	37	78	53	45	54	63	67,9	n		-4,9
41	männl.	38	76	57	54	48	64	75,0	n		-4,4
42	weibl.	16	76	36	50	56	61	47,3	n		-6,2
43	männl.	42	81	66	54	45	59	81,4	?		-3,7
44	männl.	60	59	36	35	39	47	59,3	n		-5,7
45	männl.	22	77	52	49	65	72	67,5	n		-4,6
46	weibl.	16	69	35	37	41	51	50,5	n		-7,1
47	männl.	36	78	46	49	64	71	58,8	n		-5,4
48	weibl.	16	68	50	44	53	61	73,5	n		-4,2
49	männl.	17	74	43	59	66	70	58,1	n		-4,3
50	weibl.	16	76	51	42	41	64	67,1	n		-6,9
51	weibl.	48	97	75	67	69	71	77,3	n		-2,7

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	B ₀	B ₂₀	B ₃₀	B ₄₀	B ₆₀	Auswertung nach Unger/Madison		Auswertung nach Lange/Knick
								B ₂₀ x 100 B ₀	Diagnose	T ₃
52	männl.	60	73	49	57	62	69	67,1	n	-3,8
53	weibl.	21	69	46	39	55	60	66,6	n	-4,9
54	weibl.	23	52	35	26	33	40	67,3	n	-5,7
55	männl.	30	86	45	42	49	68	52,3	n	-8,1
56	männl.	58	78	46	49	57	61	58,9	n	-4,9
57	männl.	39	55	32	29	47	49	58,2	n	-5,8
58	männl.	41	58	40	36	49	54	69,0	n	-4,5
59	weibl.	37	76	60	51	42	55	78,9	n	-3,9
60	männl.	22	81	47	51	59	67	58,0	n	-5,4
61	weibl.	46	88	63	54	48	56	71,5	n	-3,5
62	weibl.	29	77	63	53	50	56	81,8	?	-2,7
63	männl.	54	65	38	44	51	59	59,0	n	-5,4
64	männl.	36	62	28	34	46	55	45,2	n	-7,9
65	weibl.	17	71	46	32	54	60	64,7	n	-6,0
66	männl.	17	73	49	54	62	69	67,1	n	-4,0
67	männl.	22	76	45	42	56	67	59,2	n	-6,2
68	männl.	27	62	34	39	47	54	54,8	n	-5,9
69	männl.	39	74	43	54	56	64	58,1	n	-4,9
70	männl.	22	66	30	38	42	57	45,5	n	-8,4
71	männl.	36	75	52	46	56	67	69,3	n	-5,0
72	männl.	42	69	44	44	51	59	60,9	n	-5,2
73	männl.	26	74	43	48	56	62	58,1	n	-5,1
74	weibl.	31	76	55	53	57	67	72,3	n	-4,2
75	weibl.	41	85	67	60	57	66	78,7	n	-3,1
76	weibl.	28	100	61	40	68	86	61,0	n	-7,5
77	weibl.	31	68	48	39	35	47	70,5	n	-5,1
78	weibl.	28	72	51	36	51	61	70,8	n	-5,4

Herrn Professor Dr. Knick schulde ich besonderen Dank für die freundliche Überlassung des Themas dieser Inaugural-Dissertation, für seine hilfsbereite Unterstützung bei den Bemühungen um das zur Testuntersuchung herangezogene Krankengut und für seine wissenschaftlich richtungsweisenden Ratschläge.

Durch die Übernahme des Korreferats hat mich Herr Professor Dr. Schölmerich zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso möchte ich nicht versäumen, Herrn Dr. Lange (Institut für Med. Statistik und Dokumentation; Direktor Professor Dr.Dr. Koller) für seine wertvolle Hilfe bei den statistischen Berechnungen herzlich zu danken.

Lebenslauf

Am 3. Juli 1939 wurde ich als Sohn des Ministerialrats Alfons Kahlert und seiner Ehefrau Ursula, geb. Woywode, in Breslau geboren. Im Winter 1945/46 wurde meine Mutter mit uns drei Kindern aus Schlesien vertrieben, während mein Vater in russischer Gefangenschaft war. Wir kamen nach Spetzerfehn, Ostfriesland, wo ich Ostern 1946 eingeschult wurde. 1948 zogen wir, nachdem mein Vater aus der Kriegsgefangenschaft zurückgekehrt und Beamter des Landes Rheinland-Pfalz in Koblenz geworden war, nach Neuwied, wo ich zuerst die Volksschule und anschließend das Neusprachliche Gymnasium besuchte. 1951 setzte ich nach einem erneuten Wohnortwechsel meine Ausbildung am Gutenberg-Gymnasium in Mainz fort, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Abitur leistete ich meinen Grundwehrdienst bei der Luftwaffe der Deutschen Bundeswehr in Goslar und in Landsberg am Lech ab.

1960 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich im Frühjahr 1961 die naturwissenschaftliche und im Sommer 1962 die medizinische Vorprüfung bestand. Nach dem Physikum studierte ich zwei Semester an der Freien Universität in Berlin und anschließend wieder an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Im Februar 1964 übertrug mir Herr Professor Dr. Knick die Bearbeitung des Themas der vorliegenden Inaugural-Dissertation, die im Herbst 1965 von der medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität angenommen wurde.

Am 18. Januar 1966 bestand ich das medizinische Staatsexamen und am 16. Februar 1966 die mündliche Doktorprüfung.

